

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**Departamento de Estomatología IV (Profilaxis, Odontopediatría y
Ortodoncia)**



TESIS DOCTORAL

Evolución clínica y seguimiento del liquen plano oral

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Cristina Mourelle Cacharrón

Directores

M^a Rosa Mourelle Martínez
Rocío Cerero Lapiedra
Germán C. Esparza Gómez

Madrid, 2016



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

Departamento de profilaxis, odontopediatría y ortodoncia.

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y SEGUIMIENTO DEL LIQUEN PLANO ORAL.

TRABAJO DIRIGIDO POR:

Dra. M^a ROSA MOURELLE MARTINEZ.

Dra. ROCIO CERERO LAPIEDRA.

Dr. GERMÁN C. ESPARZA GÓMEZ.

PARA OPTAR POR EL GRADO DE DOCTOR DE:

CRISTINA MOURELLE CACHARRÓN

Madrid-2015

La **VIDA** te seguirá **ENSEÑANDO** siempre
que tú estés dispuesto a **APRENDER**

A mis **padres**, papá aunque no estés
siempre seguirás estando.

Agradezco:

Especialmente a mis directores a la **Prof. Dra. M^º Rosa Mourelle**, sin tus ánimos, empeño, motivación y esfuerzo personal no lo hubiese conseguido. A la **Prof. Dra. Rocío Cerero y Prof. Dr. Germán Esparza** por ofrecerme la posibilidad de hacer este trabajo con ellos, disponer parte de su tiempo, su supervisión, compartir sus consejos, pero sobre todo por confiar en mí para llevar a término esta tesis.

Un sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo: A la Dra. Bárbara Sanchiz por el interés mostrado por mi trabajo, al Dr. Pedro Cuesta Álvaro de los servicios informáticos de la UCM, a mi amiga la Dra. Mariví Mateos por estar siempre, a mis también amigos Dr. Pablo Gutiérrez y a la Dra. Eva García por esas tardes que me han brindado. Gracias también a Luis Domínguez por su disposición.

A mis compañeros y amigos de la consulta: Paloma, por tu ilimitado sustento y cariño, a Raquel por su apoyo, y a Miguel.

A mis compañeros y amigos de la UAX: que nos apoyamos siempre mutuamente y que hasta ahora, seguimos siendo tan buenos amigos: María, Sara, Belén, M^a Sol, Carlos, Luis, Silvia, Dani

A mis compañeros y amigos del centro de salud Sierra de Guadarrama: Alex, Elena, Maite, Gema, Margarita, M^a José, Chelo, Pilar, Rosa, Carmen...

A mis amigos personales: Fina, Pilar, Rosa, Mayte, Merche, Montse, Desi, Miguel, Marta, M^a José.....Lola Temprano y Laura, a vosotras dos por ese día tan angustioso y que sabéis que tanto me ayudasteis.

A mi familia:

A mi padre Jaime, gracias por abrirme este camino, por todo lo que me enseñaste y que sé que hoy te hubiese gustado estar aquí, pero estás

A mi madre Charo, eres el pilar de todo lo que soy, de mi educación académica y personal, gracias por tu apoyo y amor incondicional siempre mantenido lo largo de mi vida.

A mis tres sobrinos: **Jaime, Miguel y Lucía**, perdonadme por el tiempo que os he quitado últimamente para terminar mi tesis y que siempre me lo agradecéis con vuestro cariño, alegría y esa gran sonrisa cuando me veis, espero que lo entendáis por todo lo que os quiero. A mi hermano **Víctor** y a **Diana**, por quererme y apoyarme siempre.

A mis tíos: **Lolita, Marga y Aurelio** porque siempre me habéis valorado y querido. A **Marta** que a ti ya te queda poco también para terminarlaSiempre me has animado y escuchado.

A todos, a ti y a los que no recordé en el momento de escribir, pero sabéis quienes sois..... **GRACIAS**, ya que de forma directa o indirecta habéis participado en la elaboración de esta tesis.... **Sobre todo en estos últimos meses con vuestro apoyo, cariño y permanecer conmigo.**

ADN: ácido desoxirribonucleico.

Ag: antígeno.

C3: fracción complemento C3.

C4: fracción complemento C4.

CMV: Citoegalovirus.

COCE: carcinoma oral de células escamosas.

FAS: denominación de proteína de superficie.

FASL: ligando, proteína de membrana tipo II.

HLA: antígeno leucocitario humano. (*Human leucocyte antigen*)

HSP: proteínas de choque térmico, (*heat shock proteins*)

HTA: hipertensión arterial.

IFN- γ : interferon gamma.

Ig A: inmunoglobulina A.

IL: interleucina o interleuquina.

kg: kilogramo.

LLO: lesión liquenoide oral.

LP: liquen plano.

LPO: liquen plano oral.

LVP: leucoplasia verrugosa proliferativa.

mg: miligramo.

MHC: moléculas del complejo de histocompatibilidad.

ml: mililitro.

MY: mucosa yugal.

n : tamaño de muestra.

PUVA: psolareno y radiación ultravioleta A.

OMS: organización mundial de la salud.

TCR: receptor de células T. (*T cell receptor*)

TNF- α : factor de necrosis tumoral α . (*Tumor necrosis factor α*)

UCM: Universidad Complutense de Madrid.

UVA: radiación ultravioleta A.

VHC: virus de la hepatitis C.

VHH: virus herpes humano.

VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

VPH: virus del papiloma humano.

VHS: virus herpes simple.

Abreviaturas de tablas y gráficos de resultados:

AFt: antifúngico tópico.

Antifung t: antifúngico tópico.

Atr-Ero: atrófico-erosivo.

BIL: bilateral.

Corti: corticoide.

de: desviación estándar.

Desa: desaparece.

E/ ENC: encía.

Ext: extensión.

F: final.

Frec: frecuencia.

I: inicial.

Inmun: inmunosupresor.

Labi: labio.

Leng: lengua.

Loc: localizaciones.

MY: mucosa yugal.

NC: no contesta.

Palad: paladar.

oL : otras localizaciones.

Sist/S: sistémico.

SL: sus labores.

Topic/T: tópico.

TTº: tratamiento.

UNI: unilateral.

Epígrafe	Página
RESUMEN	1
SUMMARY	9
1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. Concepto	19
1.2. Epidemiología	20
1.3. Etiología y Patogenia	20
1.4. Clínica	31
1.5. Histopatología	37
1.6. Diagnóstico	39
1.7. Tratamiento	43
1.8. Evolución del LPO	52
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	65
2.1. Justificación	67
2.2. Objetivos	67
3. MATERIAL Y MÉTODO	69
3.1. Muestra	71
3.2. Materiales	74
3.3. Método	75
4. RESULTADOS	87
4.1. Grupo de estudio	89
4.2. Características demográficas iniciales	90
4.3. Características clínicas iniciales	92
4.4. Factores externos iniciales	97
4.5. Características demográficas finales	101
4.6. Características clínicas finales	103
4.7. Factores externos finales	111
4.8. Estudio comparativo de resultados	120
5. DISCUSIÓN	143
5.1. Limitaciones del estudio	145
5.2. Situación Inicial de los pacientes	146
5.3. Situación final de los pacientes	153
5.4. Comparativa inicial vs final	164
5.5. Consideraciones sobre la evolución de la muestra general	172
6. CONCLUSIONES	175
7. BIBLIOGRAFÍA	179
8. ANEXOS	211

RESUMEN

El liquen plano oral (LPO) es una enfermedad inflamatoria crónica de afectación mucocutánea.

La prevalencia del LPO es de 1,2% en la población general, con una predilección por el sexo femenino, relación mujer/ hombre de 2:1, y en un rango de edad de inicio de las lesiones de entre los 30 y 60 años, siendo la media de edad en el comienzo entorno a los 50 años.

Se considera una patología de base autoinmune y de etiología incierta, existe un mecanismo inmunológico mediado por células que origina la destrucción de la capa basal del epitelio, acompañado de un infiltrado intenso de linfocitos T a nivel subepitelial. Existen varios factores que favorecen la aparición de los brotes en LPO, y algunos de ellos se intentan relacionar con su etiología.

Las manifestaciones orales únicas tienen una prevalencia del 25% mientras que el porcentaje mayoritario de los pacientes presentan lesiones cutáneas de liquen con lesiones asociadas en cavidad oral (40%). Las formas clínicas en boca pueden ser reticulares, en placa o atrófico-erosivas, siendo las más comunes la reticular y la atrófico-erosiva. La localización principal de las lesiones suele ser en mucosa yugal bilateral posterior, y la sintomatología se origina preferentemente en pacientes con formas atrófico-erosivas.

Para el diagnóstico del LPO, se deben tener en cuenta criterios clínicos e histológicos que deben cumplirse de forma simultánea, ya que si no se denominará como lesión liquenoide oral (LLO), que tienen aspectos clínicos indistinguibles a los del LPO, afectan a la mucosa oral y no cumplen simultáneamente o no cumplen alguno de los criterios clinicopatológicos establecidos para el LPO. Se deben hacer diagnósticos diferenciales con patologías como leucoplasias, eritroplasia pénfigo o penfigoide entre otros.

El tratamiento del LPO es sintomático, mientras que las formas asintomáticas como son las reticulares y las en placa no lo requieren. Los fármacos más utilizados en el tratamiento son los corticoides tópicos, reservando los sistémicos para casos más generalizados o severos. El empleo de otros tratamientos queda más indicado para casos recalcitrantes o la imposibilidad del uso de corticoides,

Los estudios de largos periodos de tiempo, que hacen un seguimiento del LPO, refieren que es una patología que sigue un proceso dinámico con constantes cambios en la forma clínica y en la extensión de las lesiones, pudiéndose originar una mejoría clínica, una exacerbación en las lesiones, una remisión completa o parcial de estas, e incluso a veces transformarse a otras lesiones como la leucoplasias o carcinomas. Esta posible evolución hacia un carcinoma, hace que actualmente se considere un trastorno potencialmente maligno, y la posibilidad de una transformación maligna justifica el seguimiento a largo plazo de los pacientes con esta enfermedad.

Objetivos.

Los objetivos del estudio fueron clasificar los casos de enfermedad liquenoide oral (ELO), evaluar la evolución clínica de pacientes con LPO y LLO, valorar la consecuencia de factores externos, así como su respuesta al tratamiento entre ambos tipos de lesiones LPO y LLO.

Diseño del estudio.

Se realizó un estudio retrospectivo de todos los pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de LPO desde el año 1985 a 2007, inicialmente se obtuvieron 137 que tenían un diagnóstico clínico e histopatológico inicial de LPO, se dividieron en dos grupos uno de LPO y otro de LLO aplicando los criterios universales de van der Meij *et al* (2003). Al utilizar criterios de inclusión, pérdida o *exitus* de pacientes la muestra quedó en un total de 91 pacientes (100%), 61 pacientes fueron identificados como LPO (67,03%), y 30 como LLO (32,96%).

Para el estudio clinicopatológico en los grupos de pacientes diagnosticados con LPO y LLO, tanto iniciales como finales, se diseñó un protocolo de evaluación clínica y patológica del paciente para la recogida de datos. En este protocolo se registraron edad, raza, sexo, ocupación, historia médica, consumo de tabaco y alcohol. Además se revisaron datos clínicos referentes a las lesiones por LPO o LLO, como tipo de lesiones, localización, extensión, sintomatología, afectación extraoral tipo y número de veces de tratamiento recibido, así como de la evolución de las lesiones. También se hizo un registro en el protocolo de seguimiento del paciente, con la fecha de diagnóstico inicial, última fecha de visita y la fecha final de evolución.

En protocolo inicial se recoge toda la información de los grupos de pacientes con LPO y LLO, estos datos se obtienen de las historias clínicas y en el final se recoge toda la información por un único observador y en una única visita en el periodo de tiempo comprendido desde Marzo 2008 a Diciembre de 2009.

Resultados

El grupo inicial se compuso de una media de edad de (60.08 vs 56.67) para el LPO y LLO, mayoritariamente mujeres (82% vs. 73,3%) y el mayor porcentaje de tipo de ocupación para LLO como LPO son las categorías trabajo (43.3% vs 31.1%) y sus labores (33.3% vs 49.2%). La clínica inicial presentada en las LLO y LPO, en relación a las formas clínicas respecta a la lesión atrófica-erosiva como la de mayor incidencia en la muestra seguida de la forma reticular (20% vs 14.8%) y la forma en placa (10% vs 6.6%). La localización mayoritaria en ambos fue en mucosa yugal pero el caso de las LLO se halló para la mucosa yugal unilateral y en el LPO bilateral con otras localizaciones. En cuanto a la extensión de las lesiones, las LLO presentaban un menor número de pacientes con Grado 2 respecto a los Grados 1 y 3 (66.7 vs 13.3 vs 20%), mientras que en el grupo de LPO los grados 2 y 3 estaban presentes en la mayor parte de los pacientes diagnosticados (45.9% vs 49.2% vs 4.9%). Se presentaron síntomas tanto en el caso de las LLO como del LPO, que originaban una alteración en su calidad de vida. La

afectación extraoral de las LLO respecto a las del LPO (6.7% vs 19.7%) cabe destacar que apenas existía.

Los resultados obtenidos del LPO y LLO, en el estudio de factores externos y precipitantes muestran un patrón similar de resultados para la Hepatitis C aunque en este caso, el porcentaje de pacientes con LLO son un poco menos de la mitad de los que tienen esta patología en LPO (6.7% vs 14.8%), para la presencia de la hipertensión arterial, sin embargo, los datos presentan valores más igualados, aunque ligeramente elevados para el grupo de LLO (26.7% vs 24.6%) y se dieron casos de pacientes con enfermedades autoinmunes concomitantes a la aparición tanto de las LLO como del LPO (13.3% vs 13.1%). En lo que al tabaco se refiere, la muestra se conformaba principalmente de pacientes no fumadores, siendo mayor en el grupo de las LLO (86.7% vs 80.3%) y en cuanto al alcohol, se tomó como consumo abusivo del mismo, más de 3 unidades al día, el número de consumidores abusivos era menor en el grupo de las LLO (3.3% vs 4.9%). La situación psicoemocional con tratamiento de psicofármacos asociado presenta unos valores dispares en las LLO pero más igualados en el LPO, aunque es preponderante en este segundo grupo (36.7% vs 57.4%) y respecto a la presencia de factores irritantes locales, su presencia es minoritaria en la muestra total, aunque es ligeramente superior en el caso de las LLO (30.0% vs 26.2%). Muy pocos pacientes habían recibido tratamiento previo al diagnóstico inicial de las LLO o del LPO, aunque este grupo duplicaba los valores (16.7% vs 33.0%).

En el grupo final, en las variables demográficas se puede observar que, en la distribución por edades, el grupo mayoritario en ambas cohortes es el de pacientes mayores de 66 años, a pesar de ser menores en las LLO respecto al LPO (46.7% vs 54.1%), respecto a la ocupación de los pacientes, las categorías mayoritarias pasan a ser, tanto para LLO como LPO, sus labores (36.7% vs 50.8%), jubilados (30% vs 29%) y trabajadores (26.7% vs 16.4%).

En el apartado de características clínicas, más de la mitad de los pacientes en ambos grupos realizaron la última revisión a partir del año 2006 (LLO: 60%. LPO:

57.4%). La media del intervalo de años de seguimiento de los pacientes es similar en ambas cohortes, siendo ligeramente inferior en el caso de las LLO respecto al LPO (5.70 vs 6.39), en el intervalo de visitas, un tercio de los pacientes realizaron mayoritariamente más de cuatro visitas, siendo el grupo de LLO inferior respecto al del LPO (30% vs 36.1%).

Los datos finales de la tipología de las lesiones en la visita final, demuestran que más de la mitad de los pacientes tenían lesiones atrófico-erosivas, menores en número en el caso de las LLO (60% vs 67.2%), mientras que en el restante porcentaje de la muestra, las lesiones habían desaparecido de manera similar en ambas cohortes, a pesar de ser levemente superior en el caso del LPO (16.7% vs 18%). La localización predominante para ambos casos LLO y el LPO ha sido en la mucosa yugal bilateral con otras localizaciones (20% vs 36%) y la extensión de lesiones en las LLO, al igual que el LPO tuvieron su mayor porcentaje en el grupo de dos y tres localizaciones (40% vs 39.3%) y en más de tres (30% vs 41%), aunque en este último caso, fue mayor la incidencia del LPO. La presencia de síntomas, por otra parte, fue menor en las LLO que en el LPO (60% vs 67.2%) y la afectación en otras mucosas o en piel está poco representada en la muestra en lo que se refiere a las LLO aunque en el LPO llega a representar hasta un quinto de la población (3.3% vs 21.3%).

En cuanto a los factores externos, la diabetes presentó en la última evaluación un mayor porcentaje en las LLO de los LPO (13.3% vs 8.2%), para la hepatitis C, los resultados se mantienen iguales que al diagnóstico siendo menor en el caso de las LLO (6.7% vs 14.8%), en la hipertensión arterial los datos de las LLO se mantienen por debajo de los de LPO (26.2% vs 33.3%), en las enfermedades autoinmunes, su presencia sigue siendo menor en la cohorte de las LLO (13.3% vs 18%), y los valores de consumo de tabaco y alcohol en LLO y LPO fue de (0% vs 13.1%) y (3.3% vs 6.6%). En relación al estado psicoemocional con tratamiento de fármacos, seguía siendo dispar para las LLO, en cuanto que el número de pacientes afectados es menor que los

diagnosticados con LPO (30% vs 44.3%) y los factores irritantes locales, presenta datos igualitarios tanto en las LLO como en el LPO con una variación mínima (26.7% vs 26.2) .

En el tratamiento farmacológico recibido, las preferencias se decantaron hacia la combinación de corticoide tópico y antifúngico por igual en ambas ramas, siendo ligeramente menor la de las LLO (43.3% vs 44.3%) recibiendo la mayor parte de ellos entre 1 y 3 tratamientos durante el seguimiento del estudio, siendo menor su valor en el caso de las LLO (43.3% vs 55.7%).

La evolución de las lesiones fue variada, hubo remisión completa, en las LLO como en el LPO (20.0% vs 19.7%) y la mitad de la población se mantuvo estable, con la misma lesión sin modificaciones, aunque el porcentaje fue superior en el caso de la LLO (53.3% vs 50.8%). En cuanto a malignización de las lesiones, se desarrollaron varias leucoplasias y un carcinoma. En el caso de las LLO, sólo existió un caso con leucoplasia (3.3%), mientras que en el del LPO, su número aumenta a 5 casos (8.2%). En la cohorte del LPO, sólo un paciente fue diagnosticado de carcinoma oral de células escamosas (1.6%)

Los resultados obtenidos en la comparación inicial y final de la clínica en el LPO, se obtuvo que en relación al tipo de lesiones, que las de forma reticular desaparecen respecto a las de forma en placa o las atrófico-erosivas (44% vs 25% vs 12.5%), hay un aumento en la variabilidad de la extensión final de las lesiones respecto al inicio, y en los síntomas se obtienen resultados estadísticamente significativos, produciéndose una reducción de los mismos en comparación con el comienzo. En cuanto a los factores exógenos, en la presente serie analizada no se han encontrado significaciones estadísticas en relación a la evolución del LPO excepto para las alteraciones psicoemocionales, que si que disminuyen respecto a la muestra inicial.

En los resultados obtenidos respecto a las LLO, al comparar la clínica inicial y final de las lesiones, se observa que las de forma reticular desaparecen en un porcentaje bastante alto, si se las compara con las de forma en placa o las atrófico-

erosivas (33.3% vs 0% vs 14.3%) que tienden al mantenimiento, especialmente en el caso de las formas en placa. En la localización, la mucosa yugal unilateral que es la localización preponderante al diagnóstico inicial disminuye drásticamente, pero otras localizaciones se incrementan, es el caso de la mucosa yugal bilateral con otras localizaciones o sola y la encía bilateral, los síntomas y afectación extraoral disminuyen respecto al comienzo. En cuanto a los factores exógenos, no se han encontrado significaciones estadísticas en relación a la evolución de las LLO.

En la evolución final se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el comportamiento de las LLO respecto al sexo, siendo más estables en mujeres que en hombres (63% vs 25%), mientras que la evolución a leucoplasias se dio, por el contrario, en hombres y no en mujeres (12.5% vs 0%). En el LPO se concluyó que había una mayor frecuencia en la desaparición de las lesiones iniciales en el sexo masculino que en el femenino (36.4% vs 16.0%). En cuanto a la evolución de las lesiones hacia leucoplasias, se obtuvo una mayor frecuencia en hombres que en mujeres, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Conclusiones.

En nuestra serie de pacientes de este trabajo se han obtenido 67,03% de LPO y 32,96% de LLO.

En el momento del diagnóstico se encontró una mayor extensión de las lesiones en el LPO que en las LLO. En el seguimiento clínico a lo largo del tiempo de las lesiones LPO y LLO se encontró en general una tendencia a la estabilidad de las lesiones. Las lesiones que más desaparecieron son las reticulares, siendo las de forma en placa las que más se mantuvieron en el tiempo. En algunos casos se observó la remisión de las lesiones y solo en un caso hubo transformación maligna. Respecto a la estabilidad de las lesiones, se encontró diferencias significativas siendo mayor en las mujeres que en los hombres.

El tratamiento más utilizado ha sido la aplicación tópica de corticoide más antifúngico, su utilización ha contribuido a una mejoría de las lesiones erosivas en ambos grupos.

En la evolución de la enfermedad se ha encontrado que una afectación extraoral mayor en el LPO que en la LLO.

En el futuro sería necesario realizar más estudios de la ELO diferenciando LPO y LLO, así como consensuar sistemas de catalogación uniformes.

SUMMARY

Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory disease of mucocutaneous involvement.

OLP prevalence is 1.2% in the general population, with a predilection for the female, female / male ratio of 2: 1, and in a range of age of onset of lesions of between 30 and 60 years, with an average age at onset of around 50 years.

It is considered an autoimmune disease of unknown etiology base and there is a cell-mediated immunological mechanism which causes the destruction of the basal layer of the epithelium, accompanied by an intense infiltration of T lymphocytes to subepithelial level. Several factors affect the incidence of outbreaks in OLP, and some of them try to relate to its etiology.

Exclusive oral manifestations have a prevalence of 25%, while the majority percentage of patients have skin lesions associated with lichen in oral cavity (40%) lesions. The clinical forms may be reticulated mouth, plaque or atrophic-erosive, the most common being the reticular and atrophic-erosive. The main location of the lesions is usually in bilateral posterior buccal mucosa, and preferably causes symptoms in patients with atrophic-erosive.

For the diagnosis of OLP, should take into account clinical and histological criteria to be met simultaneously, since otherwise be referred to as oral lichenoid lesions (OLL), which are indistinguishable to the OLP clinical, affecting the mucosa oral and not simultaneously meet or do not meet any of the clinicopathological criteria for the LPO. Differential diagnosis should be made with conditions such as leukoplakia, pemphigus or pemphigoid erythroplakia among others.

The treatment OLP is symptomatic, while asymptomatic forms are as reticular and plaque do not. Most drugs used in the treatment are topical corticosteroids,

systemic booking for more widespread or severe cases. The use of other treatments is more suitable for recalcitrant cases or the impossibility of using steroids,

Long term studies following OLP consider it as a dynamic process with constant changing clinical form and damage extension, being able to originate a clinical improvement in exacerbation injury, partial or complete remission of these, and sometimes converted to other injuries as leukoplakia or carcinomas. This makes possible evolution towards carcinoma currently a potentially malignant disorder, and the possibility of malignant transformation justifies long-term patients with this disease monitoring is considered.

Goals.

The objectives of the study were to classify cases of oral lichenoid disease (OLD) evaluate the clinical course of patients with OLP and OLL, assess the result of external factors and response to treatment between the two types of injuries OLP and OLL.

Study design.

A retrospective study of all patients with clinical and histopathological diagnosis of OLP was conducted from 1985 to 2007. Initially obtained 137 had an initial clinical and histopathological diagnosis of OLP, were divided into two groups one of OLP and other OLL applying universal criteria van der Meij et al (2003). By using inclusion criteria, loss, or death of patients in the sample was a total of 91 patients (100%), 61 patients were identified as OLP (67.03%), and 30 as OLL (32.96%).

Clinicopathological study for groups of patients diagnosed with OLP and OLL, both initial and final, protocol patient clinical and pathological data collection for evaluation was designed. In this protocol age, race, sex, occupation, medical history, snuff and alcohol consumption were recorded. Also they reviewed clinical data relating to injuries or LPO LLO, type of injury, location, extent, symptoms, extraoral involvement type and number of times of treatment received, as well as the evolution

of the lesions. It was also included a record in the patient follow-up protocol, with the date of initial diagnosis last visit date and the end date of evolution.

Initial protocol information all groups of patients with OLP and OLL is collected, these data are obtained from medical records and in the end all the information is collected by a single observer and a single visit in the time period from March 2008 to December 2009.

Results

The initial group consisted of an average age of (60.08 vs 56.67) for the OLP and OLL, mostly women (82% vs. 73.3%) and the highest percentage of type of occupancy for OLL as OLP are categories of work (43.3% vs 31.1%) and housewife (33.3% vs 49.2%). The initial clinical presented in the OLL and OLP in relation to the clinical forms regards the atrophic-erosive lesion as the highest incidence in the sample followed by the reticular form (20% vs 14.8%) and how plate (10 % vs 6.6%). The majority was on location in both buccal mucosa but the case of LLO was found for unilateral and bilateral OLP with other locations buccal mucosa. Regarding the extent of the lesions, the OLL had a lower number of patients with Grade 2 Grade about 1 and 3 (66.7 vs 13.3 vs 20%), while in the group LPO grades 2 and 3 were present in most diagnosed patients (45.9% vs 49.2% vs 4.9%). Symptoms occur both in the case of the OLL and the OLP, which originated an improvement in their quality of life. The extraoral involvement of the LLO regarding the LPO (6.7% vs 19.7%) is noteworthy that barely existed.

The results of the OLP and OLL, the study of external factors and precipitating show a similar pattern of results for hepatitis C but in this case, the percentage of patients with LLO are slightly less than half of those with this disease in OLP (6.7% vs 14.8%), for the presence of hypertension, however, the data are more equal values, although slightly higher for OLL group (26.7% vs 24.6%) and patients have been given

with concomitant with the appearance of both the OLL as OLP (13.3% vs 13.1%) autoimmune diseases. In what refers to snuff, the sample is mainly conformed of non smokers was higher in the group of OLL (86.7% vs 80.3%) and in terms of alcohol, was taken as excessive consumption of it, more than 3 units per day, the number of abusers was lower in the group of OLL (3.3% vs 4.9%). The psycho-emotional situation with treatment of psychiatric drugs associated presents a disparate values in OLL but tied for OLP, but is predominant in this second group (36.7% vs 57.4%) and for the presence of local irritants, their presence is a minority in the total sample, although it is slightly higher in the case of the OLL (30.0% vs 26.2%). Very few patients had received treatment prior to the initial diagnosis of OLL or OLP, although this group doubled values (16.7% vs 33.0%).

In the final group, demographic variables show that, the largest group in both cohorts is that of patients older than 66 years, despite being lower in OLL regarding the LPO (46.7% vs 54.1%), on the occupation of patients, the majority become categories for both OLL as OLP, housewife (36.7% vs 50.8%), retired (30% vs 29%) and employees (26.7% vs 16.4%).

In the area of clinical, more than half of the patients in both groups performed the latest revision from the year 2006 (OLL: 60% OLP. 57.4%). The mean interval of years of patient follow-up is similar in both groups, being slightly lower for the OLL regarding the OLP (5.70 vs 6.39). In the range of visits, a third of the patients performed mainly over four visits, the group still lower compared to the OLP vs OLL (30% vs 36.1%).

Data on lesion type obtained at last clinical visit show that more than half of the patients had atrophic-erosive lesions smaller number in the case of OLL (60% vs 67.2%), while in the remainder of the sample, the lesions had disappeared similarly in both cohorts, despite being slightly higher in the case of OLP (16.7% vs. 18%). Predominate location for both OLP and OLL was bilateral buccal mucosa in other locations (20% vs 36%) and extent of lesions in the OLL, like the OLP had the highest

percentage in the group of two and three locations (40% vs 39.3%) and more than three (30% vs 41%), although in the latter case was higher incidence of OLP. The presence of symptoms, moreover, was lower in the OLL to the OLP (60% vs 67.2%) and the effect on other mucous membranes or skin are underrepresented in the sample in relation to the OLL although the OLP can represent up to a fifth of the population (3.3% vs 21.3%).

As for external factors, diabetes occurs in the last assessment in a greater percentage of the OLL (13.3% vs 8.2%), for hepatitis C, results being equal to the diagnosis being lower in the case of OLL (6.7 % vs 14.8%) In the blood pressure, data from the OLL remain below the OLP (26.2% vs 33.3%), in autoimmune diseases, their presence is still lower in the cohort of OLL (13.3% vs 18%) and consumption values of snuff and alcohol at OLP and OLL was (0% vs 13.1%) and (3.3% vs 6.6%). Regarding the psycho-emotional state with drug treatment, it remained different for OLL, in which number of patients is less than those diagnosed with OLP (30% vs 44.3%) and local irritants, both data presented equal to OLL and OLP with minimal variation (26.7% vs 26.2%).

In the pharmacological treatment received, preferences opted to the combination of topical antifungal and steroid equally in both arms, with slightly less of the OLL (43.3% vs 44.3%) getting most of them from 1 to 3 treatments during study follow being lower value in the case of the OLL (43.3% vs 55.7%).

The evolution of lesions was varied, there was complete remission in the OLL and the OLP (20.0% vs 19.7%) and half of the population remained stable, with the same injury unchanged, although the percentage was higher in the If the OLL (53.3% vs 50.8%). As for malignant lesions, various leukoplakias and carcinoma developed. In the case of LLO, there was only one case with leukoplakia (3.3%), while in the OLP, the number increased to 5 cases (8.2%). In the cohort of OLP, only one patient was diagnosed with oral squamous cell carcinoma (1.6%)

The results obtained in the initial and final comparison of the clinic in the OLP was obtained in relation to the type of injury, so that the grid disappear from those of plate form or atrophic-erosive (44% vs 25% vs 12.5%), there is an increase in the variability of the final extent of lesions from baseline, and symptoms statistically significant results are obtained, resulting in a reduction thereof compared to the beginning. As exogenous factors analyzed in this series have no statistical differences found in relation to the evolution of OLP except for the psycho-emotional disorders, if they decrease to the initial sample.

The results obtained regarding the OLL, comparing the initial and final clinical lesions, it is observed that such reticular disappear in a fairly high percentage, if compared with such plate or the atrophic-erosive (0% vs 33.3% vs 14.3%) which they tend to maintain, especially in the case of the ways plate. On location, the unilateral buccal mucosa which is predominant location drastically reduces the initial diagnosis, but other locations are increased in the case of bilateral buccal mucosa with other locations or single and bilateral gum, symptoms and diminish respect extraoral involvement at the beginning. As exogenous factors, no statistical significances found in relation to the evolution of OLL.

In the final evolution statistically significant differences were found in the behavior of the OLL regarding sex, being more stable in women than in men (63% vs 25%), while leukoplakias evolution occurred, however, in men and not in women (12.5% vs 0%). In the OLP it was concluded that there was a higher frequency in the disappearance of the initial lesions in males than in females (36.4% vs 16.0%). Regarding the evolution of lesions to leukoplakia, more frequently in men than in women, although the results were not statistically significant was obtained.

Conclusions.

In our series of patients in this study they were obtained 67.03% LPO and 32.96% OLL.

At the time of diagnosis it was found greater extent of injuries in the OLP in the LLO. In clinical follow-up over time of the OLP and OLL lesions found in general a tendency to stability of the lesions. Lesions are most disappeared lattice, with the plate so that more time remained. In some cases the referral of injuries and one was observed in one case there was malignant transformation. Regarding the stability of injuries, significant difference was found to be higher in women than in men.

The most common treatment has been the most topical antifungal steroid, its use has contributed to an improvement of erosive lesions in both groups.

In the course of the disease has been found that a greater involvement in the OLP extraoral in the OLL.

In future it needs further studies differentiating OLD, OLP and OLL and agree uniform cataloging systems.



1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO

El Lichen Planus fue descrito clínicamente por primera vez en 1869 por Erasmus Wilson como una enfermedad inflamatoria mucocutánea crónica de etiología incierta que afecta al epitelio, posteriormente fue Debreuilh en 1906, quien lo describió histológicamente. Desde entonces hasta nuestros días existen numerosos estudios clínicos y epidemiológicos sobre el liquen plano oral (LPO), actualmente se ha propuesto una nueva nomenclatura y clasificación para este proceso, donde se han incluido las lesiones liquenoides orales (LLO) y se ha denominado genéricamente “enfermedad liquenoide oral” (Aguirre-Urizar, 2008; McAnerney y cols., 2014).

Estudios recientes consideran que existe un mecanismo inmunológico mediado por células que origina la destrucción de la capa basal del epitelio (Budimir y cols., 2013). El liquen plano (LP) suele afectar con mayor frecuencia a la mucosa oral, pero también origina lesiones en piel, cuero cabelludo, uñas y mucosa genital. Los pacientes con liquen plano oral (LPO) pueden tener lesiones concomitantes en uno o más lugares extraorales (van der Waal, 2009; Canto y cols., 2010; De Rossi y Ciarrocca, 2014). Las lesiones en piel son autolimitadas y originan picor, mientras que las de la mucosa oral son crónicas y raramente remiten de forma espontánea (Carbone y cols., 2009; Kaplan y cols., 2013).

El aspecto clínico de las lesiones del LPO, sobre todo si se acompañan de lesiones en la piel, suelen ser suficientes para hacer un buen diagnóstico clínico. No obstante, se recomienda hacer biopsia y así comprobar que se cumplan todos los criterios clínicopatológicos que se han determinado para el LPO y excluir procesos similares a este, como la leucoplasia, y las lesiones liquenoides orales (LLO) (Van der Meij y col., 2003; Carrozzo y cols., 2009; van der Waal, 2014). El tratamiento del LP depende de la sintomatología, la extensión oral y la afectación extraoral. Las formas reticulares asintomáticas no requieren tratamiento pero sí las sintomáticas, siendo los fármacos más empleados para ello los corticoides tópicos (Scully y cols., 2008; Wang y van der Waal, 2015).

Actualmente se considera un trastorno potencialmente maligno, aunque existe una gran controversia respecto a la asociación entre el liquen y el carcinoma oral (Warnakulasuriya y cols., 2007; Fitzpatrick y cols., 2014). La posibilidad de una transformación maligna justifica el seguimiento a largo plazo de los pacientes con esta enfermedad (Mignogna y cols.; 2005, Warnakulasuriya y cols. 2011, Shen y cols., 2013).

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

El LP es una de las enfermedades mucocutáneas no infecciosas que más afecta a la cavidad oral (Roopashree y cols., 2010). La prevalencia del LP en general es de hasta un 5%, mientras que para el LPO es de 1,2% (Wang y Van der Waal, 2015). Estos porcentajes cambian en función de la región geográfica que se estudie y parece que no existe predilección por una raza en concreto (Carrozo y cols., 2009). Sin embargo, algunos autores afirman que la raza caucásica tiene cinco veces y media más posibilidades de desarrollar la enfermedad que otras razas (Sousa y cols., 2008),

El LPO afecta mayoritariamente a mujeres, en una proporción 2:1 mujeres/hombres (Wang y van der Waal. 2015). En relación a la edad, el LP es una patología del adulto, siendo el rango en el que se manifiesta entre los 30 y 60 años (Van der Waal, 2009; Issa y cols., 2013). La edad media de aparición de las lesiones se sitúa en torno a los 50 años y afecta de forma más temprana, a hombres que a mujeres (Ingafou y cols., 2006; Budimir y cols., 2014). No obstante, se han descrito casos en niños y ancianos. Si bien en niños es raro, se han definido características clínicas del LPO idénticas a las de los adultos, siendo frecuente que las lesiones en boca sean concomitantes con las de la piel (Eisen y cols., 2005; Radochová y cols., 2014).

1.3. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El LPO es una enfermedad inflamatoria crónica, de etiología desconocida mediada por células T (Roopashree y cols., 2010), aunque se considera que se trata de un proceso multifactorial relacionado con factores genéticos, psicológicos, infecciosos. Algunos de estos factores podrían actuar como agentes causales frente a otros que serían precipitantes del proceso (Cortés-Ramírez y cols., 2009).

Actualmente se puede considerar una enfermedad autoinmune, la hipótesis que explica la patogénesis de LPO se basa en la actuación de mecanismos de antígenos específicos y no específicos. Dentro de los mecanismos de antígeno específicos se incluyen la presentación de antígenos por los queratinocitos basales, con la consiguiente activación de linfocitos CD8+ que se encargan de destruir a estos. Los mecanismos no específicos son aquellos en los que intervienen la degranulación de mastocitos y la activación de metaloproteínas de matriz en las lesiones del LPO (Roopashree y cols., 2010; Payeras y cols., 2013).

Ambos tipos de mecanismos pueden combinarse causando un infiltrado de linfocitos T en la zona superficial de la lámina propia, de la membrana basal y de la capa basal del epitelio, originando la apoptosis de los queratinocitos (Roopashree y cols., 2010).

1.3.1. Factores Inmunológicos

Los datos actuales sugieren que el LPO es una enfermedad autoinmune mediada por células T CD8 citotóxicas y T CD4 que son activados y desencadenan la apoptosis de células del tejido epitelial, la degeneración de la capa basal y la destrucción de la membrana basal (Cortés-Ramírez y cols., 2009). Existen varios mecanismos que participan en la hipótesis de la inmunopatogénesis del liquen plano oral:

- a) Respuesta inmune mediada por células a un antígeno específico
- b) Mecanismos no específicos
- c) Respuesta autoinmune
- d) Inmunidad humoral (Roopashree y cols., 2010).

a) Respuesta inmune mediada por células a un antígeno específico

Se desconoce la naturaleza del antígeno del liquen plano, aunque puede ser un auto péptido (self-peptide). Este hecho justificaría la definición del liquen plano como una verdadera enfermedad autoinmune (Roopashree y cols., 2010). Se cree que las proteínas del choque térmico (heat shock proteins, HSP) pueden intervenir en este

proceso, expresadas por los queratinocitos orales, pueden ser el autoantígeno en el LPO (Cerero, 2007; Roopashree y cols., 2010).

Las HSP son más numerosas en el LPO y son consideradas como probables antígenos, pero su alternativa de sobreexpresión puede ser una vía final común de la gran variedad de agentes exógenos o de una predisposición genética. Esto desencadenaría una reacción de hipersensibilidad retardada mediada por células (reacción de citotoxicidad) con dos fases (Lodi y cols., 2005; Roopashree y cols., 2010):

- Fase de inducción y proliferación.

Los queratinocitos basales y las células presentadoras de antígenos quedarían marcados por sensibilización de contacto, drogas o microorganismos como el virus del papiloma humano o el virus del herpes humano. Estos actúan como transductores de la señal, secretando citoquinas, moléculas de adhesión y factores quimiotácticos responsables de iniciar el proceso inflamatorio con participación de mastocitos, linfocitos TCD4-Th 1 y T CD8 citotóxicos en el lugar de desarrollo de la lesión del LP (Lodi y cols., 2005).

Se activarían las células presentadoras de antígeno, que presentan antígeno (Ag 2) asociado a moléculas MH 2 (HLA-II) y se activarían queratinocitos basales, que presentan antígeno (Ag 1) asociado a moléculas MH1 (HLA-I) (Lodi y cols., 2005; Roopashree y cols., 2010).

- Fase de retención y efectora, en la que se perpetúa el cuadro al retenerse y activarse los linfocitos.

Los linfocitos T CD4-Th 1 (T helper) se unen a los antígenos Ag 2 expresados por las células presentadoras de antígeno. Esta unión provoca una activación linfocitaria con la correspondiente producción IFN- γ y de interleuquinas del tipo IL2. Por otro lado, los linfocitos T CD8 citotóxicos se unen a antígenos Ag 1 expresados por los queratinocitos basales. Esta unión provoca una activación linfocitaria con la correspondiente producción por la molécula MH2 de interleuquinas del tipo IL2. La interleuquina IL-2 e IFN- γ se unen a sus respectivos receptores en las células T CD8 citotóxicos (Lodi y cols., 2005; Roopashree y cols., 2010) (Figura 1).

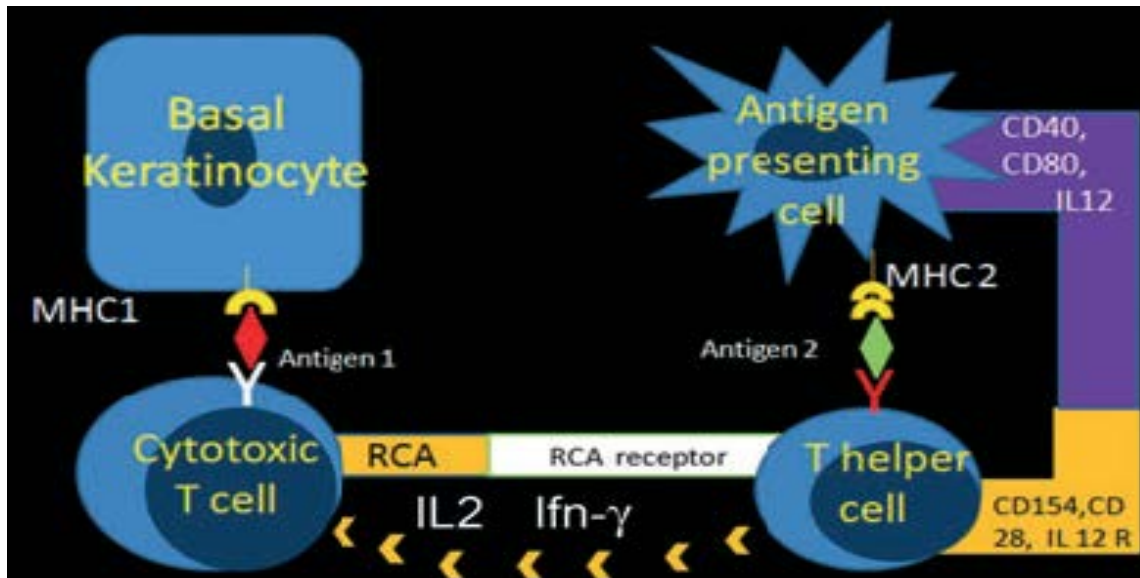


Figura 1. La activación de las células T citotóxicas por el antígeno presentado por MHC 1 en los queratinocitos basales, la activación de células T del antígeno presentado por las células de Langerhans. Activación de las células T citotóxicas por la interleucina 2 e interferón gamma y la solicitud de citotóxicos (Roopashree y cols., 2010).

La unión de IL-2 e IFN-γ gamma activa a su vez a los linfocitos T CD8, liberándose FasL, granzima B y TNF-α (factor de necrosis tumoral α) que produce la apoptosis de los queratinocitos basales (Roopashree y cols., 2010). (Figura 2).

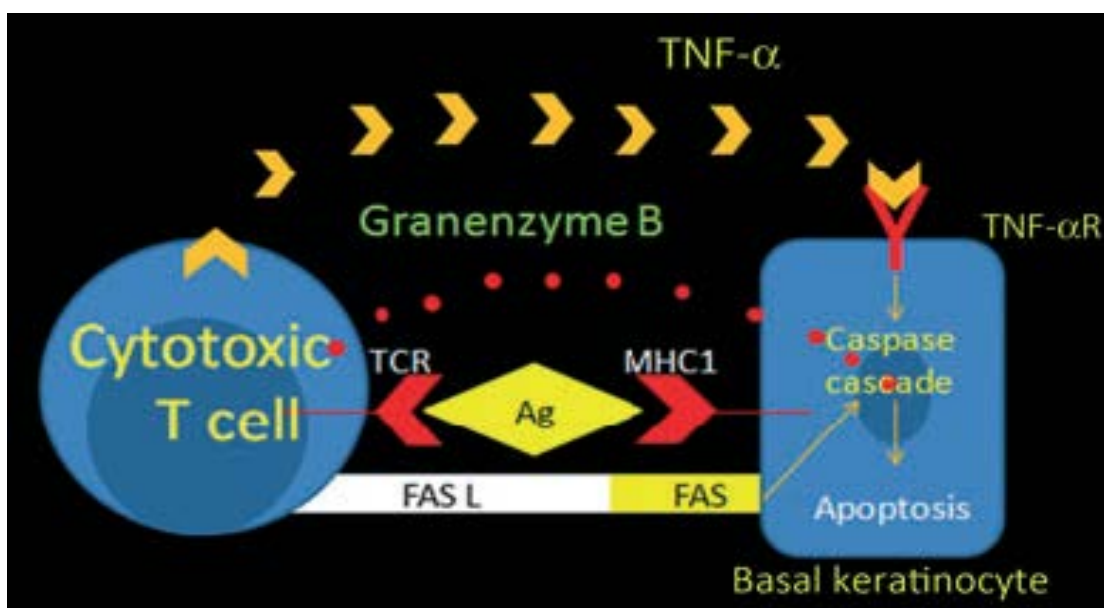


Figura 2. Mecanismos de la apoptosis de los queratinocitos basales (Roopashree y cols. 2010).

Finalmente, el queratinocito dañado libera factores de crecimiento y citoquinas estimuladoras de células de Langerhans que perpetúan el cuadro. (Figura 3)

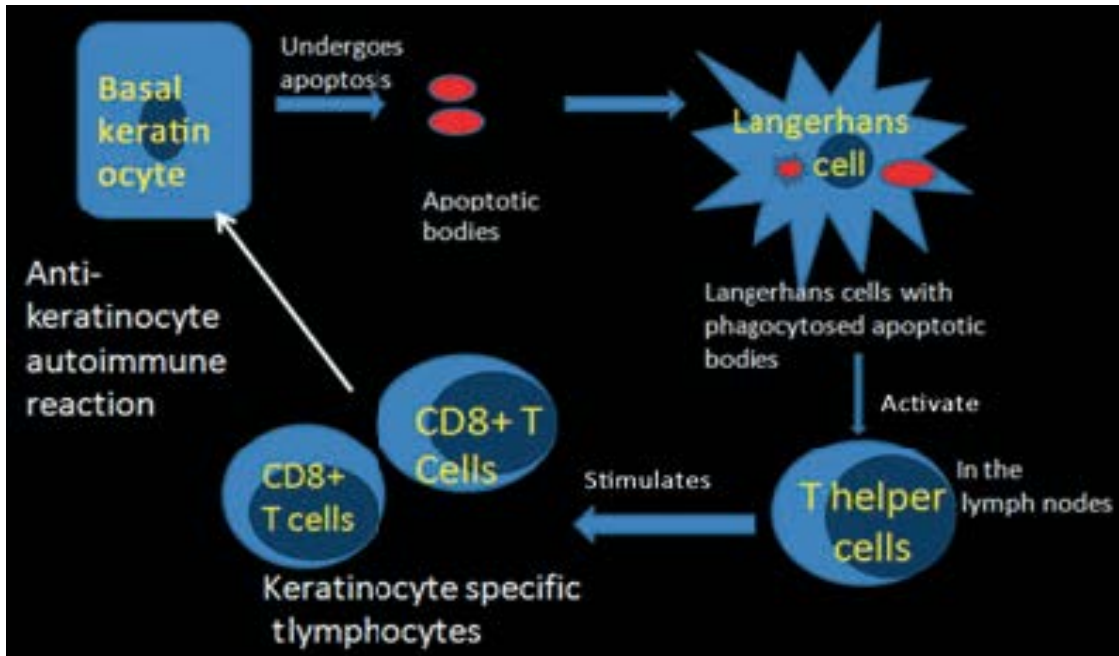


Figura 3. Estimulación de las células de Langerhans que fagocitan los cuerpos apoptóticos de los queratinocitos basales y presentarlo a las Células T helper, que a su vez estimulan células T citotóxicas contra los queratinocitos basales (Roopashree y cols., 2010).

b) Mecanismos no específicos.

Se originan infiltrados de células T no específicas que son atraídas y retenidas en la zona de la lesión del liquen plano por varios mecanismos asociados al proceso de inflamación pre-existente. Estos mecanismos que intervienen en la atracción linfocitaria en el epitelio causan la destrucción de los queratinocitos (Roopashree y cols., 2010). Los factores propuestos en la respuesta inmunológica no específica incluyen: membrana basal del epitelio, metaloproteínas de la matriz, citoquinas y mastocitos (Roopashree y cols., 2010).

c) Respuesta autoinmune

Las características que apoyan la naturaleza autoinmune del LP son la cronicidad de la enfermedad, la aparición en la edad adulta, la predilección por las mujeres, la asociación con otras enfermedades autoinmunes, la depresión de la

actividad inmunosupresora, así como la presencia de células T citotóxicas en las lesiones (Cerero, 2007).

d) *Inmunidad tumoral.*

Se han identificado anticuerpos circulantes como autoanticuerpos contra desmogleinas 1 y 3, lo que indica una función de la inmunidad humoral en el LPO. Pero son necesarios nuevos estudios para conocer más exactamente el papel de la inmunidad humoral en el LPO (Roopashree y cols., 2010).

1.3.2 Factores precipitantes del LPO

Se cree que existen varios factores que favorecen la aparición de brotes del LPO, y algunos de ellos se intentan relacionar con su etiología. No obstante estos factores también se han relacionado con las llamadas lesiones liquenoides orales (LLO). Las LLO tienen aspectos clínicos indistinguibles a los de LPO, afectan a la mucosa oral y no cumplen simultáneamente o no cumplen alguno de los criterios clinicopatológicos establecidos para el LPO. (Cortes-Ramirez y cols., 2009; van-der-Waal, 2009; Lartitegui y cols., 2011). Algunos autores en ausencia de factores etiológicos conocidos han utilizado el término de “LPO idiopático” (Sumairi y cols., 2007; Carbone y cols., 2009; van der Waal, 2009; Roopashree y cols., 2010). Entre estos factores precipitantes merecen destacarse:

a) *Enfermedades sistémicas*

La primera publicación en la que se hace referencia a la posible asociación entre liquen plano y enfermedades hepáticas crónicas data de 1978 (Rebora y cols., 1978). Desde entonces numerosos estudios se ocupan de investigar la posible asociación entre el LPO y la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). Bagán encontró una mayor prevalencia de hepatitis C en pacientes con LPO que en los grupos control (Bagán. y cols., 1998). Esta observación sustentó la investigación de la posible infección de VHC concomitante en pacientes con LPO, siendo las formas erosivas las que tienen mayor prevalencia en estos pacientes infectados por el virus C (Cerero, 2007; Santosh y cols., 2012). El VHC es una de las principales causas de enfermedad

hepática crónica, pero la morbilidad se debe también a las manifestaciones extrahepáticas que origina, entre ellas el liquen plano. Investigaciones epidemiológicas procedentes de más de 90 estudios control en todo el mundo en pacientes con liquen plano y VHC, sugieren que el virus de la hepatitis C podría ser un factor etiológico de la aparición de este (Carrozo y col., 2009).

La asociación LPO-VHC también intenta explicar por el hallazgo de secuencias víricas en el suero y en la mucosa de pacientes con LPO. Sin embargo, no existe ninguna demostración definitiva de un tropismo especial de VHC por el tejido afectado por LPO comparado con una mucosa normal, o un efecto directo patógeno del VHC en la mucosa (Farhi y Dupin, 2010). Hay estudios que sugieren que la aparición de liquen en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C puede deberse a una causa genética en la que es posible la implicación del alelo HLA DR6 (Robaee y col., 2006; Carrozo y col., 2009; Farhi y cols., 2010). Estudios más recientes refieren que es difícil decir si existe alguna relación específica entre el VHC y el LPO y se requieren estudios más detallados. Existen sesgos importantes, incluyendo el sesgo de selección o una predisposición genética asociada con la capacidad de respuesta inmune, hacen difícil obtener conclusiones firmes. (Santosh y cols., 2012). Bagan encontró una asociación entre LPO y otras enfermedades hepáticas en las que no existen infección de VHC, pero los resultados no fueron concluyentes (Bagan y cols., 1994; Farhi y Dupin, 2010).

La Diabetes Mellitus también se ha relacionado con la patogénesis del LPO, fue Grinspan quien en 1963 describió la frecuente asociación entre LPO, hipertensión y diabetes mellitus, dando lugar a la triada clásica bautizada con su nombre (Grinspan y cols.; 1966). El Síndrome de Grinspan actualmente es reconocido como reacciones liquenoides asociadas a al uso simultaneo de fármacos antidiabéticos y antihipertensivos (Kamath y cols., 2015).

Numerosos estudios sugieren que los pacientes con LP presentan una intolerancia a la glucosa con mayor frecuencia que la población general. Bagan, en un estudio realizado en 205 pacientes con LPO, encontró que la diabetes afectaba más a

aquellos pacientes con LPO atrófico-erosivo que a aquellos con lesiones reticulares. En una investigación posterior realizada en 72 pacientes con LP, encontró que en aquellos que presentaban diabetes las lesiones afectaban principalmente a la lengua (Bagan y cols., 1992; Bagan y cols., 1993). Más recientemente se acepta que los pacientes con LPO no tienen un mayor riesgo de presentar diabetes. Pero sí, que los pacientes diabéticos que desarrollan LPO tienen una mayor tendencia a que la forma clínica sea erosiva y a presentar un mayor número de lesiones en el dorso lingual (Cerero, 2007; Torrente-Castells y cols., 2010).

Por otro lado, se ha tratado de relacionar el LPO con otras patologías de base inmunológica, como por ejemplo hepatopatías crónicas, miastenia gravis, lupus eritematoso, colitis ulcerosa y timoma, o con ciertas alteraciones bioquímico-enzimáticas, fundamentalmente con el aumento de colesterol (Blanco-Carrión y cols., 2008).

b) Factores psicológicos

Varios estudios han investigado sobre el papel de factores psicológicos, incluyendo el estrés, en la patogenia de LPO, pero los resultados son contradictorios y no concluyentes. Con frecuencia, se observa que las personas con LPO sufren un deterioro o un empeoramiento de los síntomas por exacerbación de las lesiones, en periodos de mayor tensión y crisis emocional. Todas estas observaciones sugieren que la etiología y el curso del LPO pueden estar relacionados con procesos de mayor tensión y alteración emocional. Se cree que el estrés influye en los parámetros inmunológicos y endocrinos que tienen relevancia en los procesos fisiopatológicos del LPO y, en particular, en los índices de respuesta inmune mediada por células, habiéndose encontrado una asociación entre el estrés psicológico, endocrino e inmunológico y los procesos fisiopatológicos del LPO (Krasowska y cols., 2008; Payeras y cols., 2013).

Otros autores analizan la relación entre el estado de ánimo, la situación inmunológica y los niveles de cortisol (hormona del estrés), especulando que ha de

deberse a que una alteración en el estado de ánimo puede originar un impacto sobre el sistema neuroendocrino que influye en las subpoblaciones linfocitarias de los pacientes con LPO. Existen estudios, como los de Koray, en 2003, que demuestran que los niveles de esta hormona en la saliva son considerablemente mayores en los pacientes con LPO que en los casos control, fortaleciendo así la hipótesis de la relación entre el estrés y el nivel de ansiedad en pacientes con LPO (Koray y cols., 2003; García de Sousa y cols., 2008; Matesanz-Pérez y Báscones, 2009).

Los pacientes con liquen plano presentan una mayor tendencia a la depresión, una personalidad más vulnerable, poco adaptativa y más lábil. Los grados de depresión son mayores en las formas erosivas, principalmente cuando existe sintomatología. Por otra parte, no es evidente que la significativa ansiedad que, eventualmente, puedan presentar estos pacientes sea debida al LPO o sea generada por el propio paciente al conocer la patología que presentan en boca (Cerero, 2007).

c) Factores genéticos

La base genética parece intervenir en la patogénesis del LPO pues se han descrito casos en miembros de una misma familia. Lowe fue el primero en encontrar una alta frecuencia del antígeno HLA-A3 en un grupo de pacientes británicos con LP cutáneo (Lowe y cols., 1976). Sin embargo, Porter no encontró una asociación significativa con ningún HLA en particular en miembros de una misma familia con LP (Porter y cols., 1997; Sumairi y cols., 2007).

Bermejo-Fenoll y López realizaron un estudio en 249 pacientes con LPO de los cuales 13 presentaban un liquen plano familiar y concluyeron que puede existir una cierta predisposición genética (Bermejo-Fenoll y López, 2006). Estudios más recientes sobre genotipos, realizados para investigar la susceptibilidad genética en miembros de una misma familia con LPO han identificado el locus del cromosoma 3p14-3q13 como una región de mutación que puede ser responsable de la patogénesis del LPO familiar (Wang y cols., 2011).

d) *Hábitos*

La asociación entre el consumo de tabaco y la aparición del LPO no está clara, en el hábito tabáquico se ha comprobado que no existe una mayor prevalencia de LPO en pacientes fumadores de cigarrillos (Scully y cols., 2000).

Pinborg señala que el LPO es más común en pacientes fumadores (Pinborg y cols., 1972). Sin embargo, Neumann-Jensen, concluyeron que el LPO tiene un ratio semejante en pacientes fumadores y no fumadores (1:1) y sugirieron que el tabaquismo puede ser uno, pero no el único, factor causante del LPO. En sus conclusiones señalaron que el tabaco podía jugar un papel importante en el comienzo de las formas de LPO en placa. Estos autores subrayaron que se habían encontrado menos casos de liquen plano oral atrófico erosivo y reticular en pacientes fumadores (Neumann-Jensen y cols., 1977).

Posteriores estudios realizados por Gorsky, muestran la posibilidad de correlación entre las diferentes formas clínicas del LPO y el tabaquismo. Sugirieron que el humo del tabaco produce una irritación en las lesiones de la mucosa por LPO, siendo mayor esta irritación en los pacientes con LPO atrófico-erosivo que en los pacientes con LPO reticular. En su estudio encontraron pacientes con LPO reticular que seguían fumando y pacientes con LPO atrófico erosivo que no continuaban fumando por la irritación tisular que origina el tabaco en estas lesiones (Gorsky y cols. 2004).

En el hábito de higiene oral, se ha comprobado que la placa bacteriana actúa de forma desfavorable exacerbando las lesiones por LPO, especialmente en las formas atrófico-erosivas y gingivitis descamativas. Se ha comprobado que una reducción de la placa dental, así como el uso de colutorios con clorhexidina sin alcohol, produce una mejoría de estas lesiones por LPO (Cerero, 2007; Al-Hasimi y cols., 2007; Blanco y cols., 2008).

e) *Irritantes mecánicos*

Los traumatismos originados por agentes mecánicos no son factores etiológicos en la aparición del LP (Sumairi y cols., 2007). Sin embargo, estos irritantes mecánicos (restos radiculares, prótesis mal ajustadas, dientes fracturados, obturaciones desbordantes o rugosas) dificultan la reepitelización y por tanto la curación de las heridas. Las lesiones del LPO con formas atrófico-erosivas, tras una irritación local constante, se autoperpetúan o incluso se agravan (Cerero, 2007; Al-Hasimi y cols., 2007; Blanco y cols., 2008).

f) *Factores microbiológicos*

Se ha intentado relacionar gran cantidad de agentes infecciosos en la precipitación de reacciones mediadas por células que se originan en el LPO, pero este hecho ha sido discutido y, en muchas ocasiones, ha estado basado en datos equívocos (Lodi y cols., 2005; Carrozo, 2009). Los virus que se han relacionado con la patogenia del LPO son: el Herpes Simple 1 (VHS-1), el virus de Epstein-Barr (VEB), el Citomegalovirus (CMV), el virus del Herpes Humano 6 (VHH-6), el virus del Papiloma Humano (VHP), el virus de la hepatitis C (VHC) y el VIH (Lodi y cols., 2005; Carrozo, 2009; Yildirim y cols., 2011; Shirasuna., 2014).

Estudios recientes muestran que el virus VHS-1 se ha encontrado ocasionalmente en lesiones de LPO, especialmente en algunos casos de las formas erosivas. No obstante, los resultados obtenidos no han sido estadísticamente significativos. Este bajo porcentaje de existencia de VHS-1 en las lesiones por LPO hace pensar que no existe correlación causal entre éste y el LPO, y que la presencia del virus es secundaria a la alteración local de la respuesta inmune (Yildirim y cols., 2011).

Actualmente existen pocos estudios que expliquen la relación que existe entre el VEB y el LPO. En el estudio realizado por Yildirim, se han encontrado resultados estadísticamente significativos respecto a la presencia del VEB en las lesiones del LPO que sugieren que éste podría tener un papel en la patogénesis del LPO. Sin embargo, no está tan claro que la presencia del virus pueda estar implicada en la patogenia del

LPO o que sea secundaria a la alteración local de la respuesta inmune (Sand y cols., 2002; Yildirim y cols., 2011)

Los virus del papiloma humano también se han relacionado con las lesiones por LPO, pero la detección del ADN del VPH no muestra una relación causal con la aparición del LPO y su presencia puede ser fortuita, como resultado del proceso de una enfermedad, o del tratamiento inmunosupresor, tal y como muestra un informe reciente del VPH después del tratamiento de lesiones erosivas por LP en el pene (Sand y cols., 2002; Lodi y cols., 2005; Carrozo, 2009; Yildirim y cols., 2011; Payeras y cols., 2013).

Estudios más actuales han encontrado subtipos VPH-16 y VPH-18 en las lesiones de LPO, siendo más frecuente que para los controles. También se ha observado una diferencia significativa de la presencia del virus VPH en las formas atrófico-erosivas comparada con las reticulares (Gorsky y cols. 2011, Payeras y cols., 2013). Se han encontrado pocos casos de LPO en pacientes con VIH y pero la mayoría de ellos podrían estar relacionados con los tratamientos que reciben, concretamente zidovudina y ketoconazol. En estos casos se puede hablar con mayor propiedad de reacciones liquenoides por fármacos que de lesiones por LPO asociadas al VIH (Lodi y cols., 2005, Payeras y cols., 2013).

1.4. CLÍNICA

El LP es una patología mucocutánea que puede afectar a la piel, anejos y mucosas. Las manifestaciones orales únicas tienen una prevalencia del 25% mientras que el porcentaje mayoritario de los pacientes presentan lesiones cutáneas de liquen con lesiones asociadas en cavidad oral (40%) y muchos de estos casos se inician como liquen oral (Blanco-Carrión y cols., 2008; Le Cleach y Chosidow, 2012; De Rossi y Ciarrocca, 2014). El 40% de los pacientes con LPO acaban presentando formas clínicas en piel. La afectación genital aparece en un 25% de las mujeres con LPO, comparado con un 8-9% de los hombres con LPO. En pacientes con LPO la afectación en otras

localizaciones como uñas, cuero cabelludo, laringe, esófago y conjuntiva es infrecuente (Sumairi y cols., 2007; Carrozo y cols., 2009; Le Cleach y Chosidow, 2012).

1.4.1. Lesiones Orales

En la mayoría de los casos la cavidad oral es la principal afectada por el LP y/o única forma de presentación. En ella, la localización más frecuente de las lesiones es en la zona posterior de la mucosa yugal (80-90%), seguida de la lengua (principalmente el dorso), la encía, la mucosa labial y el bermellón del labio inferior. Por el contrario, las lesiones en el paladar, suelo de boca y labio superior son poco frecuentes (Eisen y cols., 2005; Camacho-Alonso y cols., 2007; Scully y cols., 2008; Bermejo-Fenoll y cols., 2009; Gupta y Jawanda, 2015). Lo más habitual es que estas lesiones orales producidas por el LP sean bilaterales, prácticamente simétricas, desarrollándose en más de una superficie oral es decir, presentándose como lesiones múltiples aunque a veces pueden estar limitadas a una sola localización (Camacho-Alonso y cols., 2007; Sumairi y cols., 2007; Carrozo y cols., 2009; Shirasuna, 2014).

Las lesiones por LPO tienen un carácter dinámico, cambiante de semana en semana y de mes en mes. Se caracterizan por la gran variedad de aspectos clínicos que pueden presentar, lo que ha provocado que a lo largo del tiempo hayan surgido distintas clasificaciones. Inicialmente fue Andreassen quien, en 1968, distinguió seis formas clínicas (reticular, papular, en placa, atrófica, erosiva y bullosa). Posteriormente Grinspan, en 1975, diferenció 16 tipos de liquen; Silverman, en 1985, distinguió tres (reticular, atrófica y erosiva) y Bagán, en 1995, lo simplificó a dos formas:

- Liquen plano blanco, en las situaciones en las que aparezcan exclusivamente reticulares (y su variante en placa).
- Liquen plano rojo, cuando aparezcan formas atrófico-erosivas, con o sin lesiones reticulares (Bagán-Sebastián y cols., 1992; Bermejo-Fenoll y López, 2004; Shirasuna, 2014).

a) *Forma Reticular*

La forma reticular es la forma más común de LPO aunque su frecuencia de aparición con respecto a las formas atrófico-erosivas puede variar según distintos autores. Se caracteriza por la presencia de una serie de finas líneas blancas estriadas, denominadas “estrías de Wickham”, que no se desprenden al raspado, están ligeramente elevadas y dispuestas de forma arboriforme o estrellada que se entremezclan dando lugar a un entramado sobre un fondo normal o eritematoso (Mollaoglu, 2000; Sugerman y col., 2002; Eisen y cols., 2005; Shirasuna, 2014). Su localización característica es la zona posterior de la mucosa yugal bilateral y casi simétrica, aunque también se pueden encontrar en cualquier localización como la encía, y menos frecuentemente en la lengua, mucosa labial y paladar (Edwards, 2002; Bermejo-Fenoll y López, 2004).

Una variante de la forma reticular, mucho más inusual, es el LPO en placa que aparece como parches blancos con localización preferente en dorso lingual y encía, pueden ser lesiones o multifocales. Clínicamente es muy semejante a una leucoplasia, especialmente a la forma verrugosa proliferativa, y es necesario hacer un diagnóstico diferencial (Sumairi y cols., 2007; Scully y cols., 2008; Carrozo y cols., 2009; Gümrü, 2013).

Tanto las formas reticulares como su variante en placa son asintomáticas. El paciente puede notar cierta rugosidad a nivel de la lengua y de las mucosas yugales (Epstein y cols., 2003; Bermejo-Fenoll y López, 2004; Eisen y cols., 2005).

b) *Formas Atrofico-Erosivas*

Las lesiones atrófico-erosivas parece que no son tan comunes como las lesiones reticulares (Scardina y cols., 2009). Se presentan como áreas eritematosas y erosivas rodeadas de unas finas estrías blanquecinas. En estas formas pueden aparecer lesiones ampollosas que rara vez se pueden observar porque éstas se rompen rápidamente originando áreas de erosión. Las lesiones erosivas no suelen remitir espontáneamente y pueden causar confusión con otras patologías autoinmunes como las enfermedades

vesiculoampollares, donde se incluyen el pénfigo vulgar o el penfigoide de las mucosas, ya que tienen características clínicas muy semejantes (García De Sousa y cols., 2008; Carrozo y cols., 2009; Matesanz-Pérez y Bascones, 2009; Shirasuna, 2014).

Las formas atrófico-erosivas suelen ser sintomáticas, presentando distintos grados de discomfort, escozor o ardor, especialmente al contacto con los alimentos ácidos o salados (Bermejo-Fenoll y López, 2004; Eisen y cols., 2005). El número, localización y tamaño de las lesiones erosivas es variable. La zona más frecuente de aparición es en mucosa yugal, seguida de lengua y encía, y las menos labio, suelo de boca y paladar (Carrozo y cols., 2009).

Cuando el LPO atrófico-erosivo afecta a la encía se manifiesta como Gingivitis Descamativa, y suele originarse en un 10% de los pacientes con LPO. Se observa una encía eritematosa en la que el epitelio se despega con relativa facilidad, dejando zonas erosivas con tendencia al sangrado y a veces puede acompañarse de estrías blanquecinas en su periferia o en otra localización de la cavidad oral. Esto facilita su diagnóstico, puesto que esta manifestación clínica no es exclusiva del LPO, y puede aparecer en otras enfermedades como el pénfigo vulgar, penfigoide, la enfermedad por Ig A lineal y la gingivitis por cuerpo extraño (Camacho-Alonso y cols., 2007; Sumairi y cols., 2007; Shirasuna, 2014). La principal manifestación de la gingivitis descamativa es eritema y/o descamación, acompañada de molestias gingivales que suelen dificultar el cepillado (Eisen y cols., 2005; Blanco-Carrión y cols., 2008).

1.4.2. Lesiones Extraorales

a) *Piel y anejos de la piel*

Después de varios meses de la aparición de las lesiones orales, el 15% de los pacientes con LPO pueden presentar lesiones en piel (Scully y cols., 2008). Estas se caracterizan por ser poligonales, de superficie plana, en forma de pápulas violáceas que, a veces, se agrupan formando placas. Si se observan cuidadosamente pueden apreciarse líneas reticulares que forman un fino encaje blanco que comparten

denominación con las que aparecen en boca, “estrías de Wickham” (Neville y cols., 2004; Lehman y cols., 2009; Gupta y Jawanda, 2015).

Son lesiones que aparecen mayoritariamente en las extremidades, en zonas de flexión particularmente en muñecas y tobillos, aunque también pueden afectar a antebrazos, manos, piernas, área inframamaria, piel de la zona inferior de la espalda (región lumbar), y cuello (Lehman y cols., 2009; Gupta y Jawanda, 2015).

Son extremadamente pruriginosas (80% de los casos), aunque hay casos asintomáticos (20%). Los casos pruriginosos son muy irritantes e incluso dolorosos cuando el paciente se rasca, siendo raro apreciar escoriaciones secundarias. Las lesiones de la piel suelen remitir de forma espontánea aproximadamente en un 70%, cuando desaparecen, tienden a dejar una zona pigmentada (Bermejo-Fenoll y López, 2004; Sumairi y cols., 2007; Camacho-Alonso y cols., 2007; García De Sousa y cols., 2008; Blanco-Carrión y cols., 2008; Lehman y cols., 2009; De Rossi y Ciarrocca, 2014; Budimir y cols., 2013).

Puede originarse afectación a cuero cabelludo y uñas por LP pero es poco frecuente (Cerero, 2007). Cuando el LP afecta al cuero cabelludo y a los folículos pilosos se denomina “Liquen planopilaris” y causa una alopecia cicatricial, que afecta más a mujeres que a hombres (Eisen y cols., 2005; Lehman y cols., 2009; Le Cleach y Chosidow, 2012).

Las lesiones que aparecen son unas pápulas típicas violáceas escamosas que raramente son visibles en el cuero cabelludo. Producen picor, dolor y taponamiento de los folículos pilosos, lo que origina una cicatrización atrófica con pérdida permanente e irreversible del cabello en parches en las zonas parietal, frontal u occipital. Se han descrito otras variantes del Liquen planopilaris, entre las que se destaca el “Síndrome de Graham-Little” (triada característica por: alopecia cicatricial en cuero cabelludo, alopecia no cicatricial en la axila pubis y pápulas perifoliculares queratósicas) (Levy y cols., 2005; Lehman y cols., 2009; Le Cleach y Chosidow, 2012).

Las lesiones de las uñas se presentan en un porcentaje de entre 1-10% de casos y no aparecen sin ir acompañadas de lesiones cutáneas o de mucosa oral. Se manifiestan habitualmente solo en alguna de las manos y/o pies (Levy y cols., 2005).

El aspecto habitual que presentan es agrietamiento y adelgazamiento de la lámina unguea lo que da lugar a uñas que, por su aspecto, se denominan “uñas de papel de fumar”. Si el daño es permanente el recrecimiento puede ser parcial con la formación de un pterigium unguis, o no producirse dando lugar a la pérdida total de la uña. Otros cambios que también pueden darse son melanoniquia, hiperqueratosis subungueal, hiperpigmentación y onicolisis (Scully y cols., 2008; Blanco-Carrión y cols., 2008; Lehman y cols., 2009; Le Cleach y Chosidow, 2012).

b) Afectación a otras mucosas.

Un 20% de pacientes mujeres con liquen plano oral tienen afectación de mucosa genital a nivel de vagina y vulva, que se manifiesta en forma de quemazón, dolor, aumento del flujo vaginal y hemorragia. La forma más común de LP en esta localización anatómica es la atrófico-erosiva, aunque a veces también se pueden apreciar lesiones reticulares que son asintomáticas (Eisen y cols., 2005; Scully y cols., 2008; Lehman y cols., 2009; Le Cleach y Chosidow, 2012).

En 1982, Pelliza y cols., describieron una asociación entre el LP erosivo vulvo-vaginal y la gingivitis descamativa. La asociación de vulva, vagina y encía es conocida como el síndrome vulvovaginal-gingival y cursa con descamación eritematosa que afecta de forma simultánea a la encía y a la zona vulvo-vaginal. Por ello, las gingivitis descamativas son un claro indicador de una posible vaginitis descamativa, siendo importante hacer una inspección vaginal cuando se diagnostica la descamación en encía (Pelliza y cols., 1983; Bermejo-Fenoll y cols., 1990; Eisen y cols., 2005; Minicucci y cols., 2008; Le Cleach y Chosidow, 2012; Gupta y Jawanda, 2015).

En el caso de los varones la afectación genital es mucho menos frecuente (4,6%). Se conoce como el síndrome penogingival, siendo muy semejante al

vulvovaginal. Cursa con lesiones descamativas atrófico-erosivas que afectan al pene y a la encía de forma sincrónica (Petruzzi y cols., 2005; Cerero 2007).

Existen casos de liquen plano oral con afectación concomitante en mucosa esofágica. Suelen ser mujeres de mediana o avanzada edad, siendo los síntomas más frecuentes disfagia y odinofagia. Hay autores que recomiendan hacer en estos pacientes exámenes rutinarios con endoscopia para evitar una posible transformación maligna de las lesiones (Valdés y cols.; 2007). Raramente las mucosas ocular, urinaria, nasal, laríngea, ótica y anal suelen estar afectadas (Scully y cols., 2008; Le Cleach y Chosidow, 2012; Gupta y Jawanda, 2015).

1.5. HISTOPATOLOGÍA

Las características histopatológicas principales del LP son las siguientes:

- Hiperqueratosis y acantosis.

En el estrato córneo se origina engrosamiento (hiperqueratosis) con ortoqueratosis, siendo inusual la paraqueratosis. La capa de células granulares aparece aumentada de tamaño y con aspecto globular. Se origina acantosis irregular con las papilas en patrón de dientes de sierra.

Hay que tener en cuenta que para las formas erosivas y atróficas el grosor del epitelio puede variar, encontrándose un epitelio con una capa de queratina fina así como una capa granular más delgada, lo que puede originar un adelgazamiento del mismo o incluso llegar a su desaparición (Blanco-Carrión y cols., 2008; Matesanz y Bascones, 2009; Cantó y cols., 2010; Fernandez-González y cols., 2011)

- Degeneración hidrópica de la capa basal.

La zona de la membrana basal es la zona histológica más significativa del LP estando íntimamente relacionada con la patogénesis y la expresión de la enfermedad. La lesión inicial en el LP parece que comienza a este nivel, con depósitos tempranos de fibrina y degeneración de la capa basal. Los

queratinocitos empiezan a separarse y comienzan a originarse cuerpos coloides, siendo éste uno de los primeros cambios patológicos de la enfermedad. Los cuerpos de Civatte, también denominados cuerpos hialinos, cuerpos coloides o citoides, representan los queratinocitos basales que han sufrido necrosis prematura debido a la degeneración hidrópica de las células basales. Se localizan en zonas próximas a la capa basal o áreas profundas del estrato espinoso. Estos cuerpos coloides se han identificado en el 27% de las muestras de pacientes con LPO y hasta en el 100% de algunas series de biopsias cutáneas.

La membrana basal se vacuoliza, se acumulan líquidos y ello puede llevar a la formación de ampollas subepiteliales, según avanza la enfermedad se produce una pérdida constante de tonofilamentos, desmosomas y hemidesmosomas, la desaparición de estos últimos en la capa basal explica la formación de espacios y aparición de las ampollas subepiteliales.

Las células de Langerhans y los melanocitos presentan una apariencia normal, aunque en un número elevado. Ocasionalmente, se pueden localizar histiocitos y linfocitos dentro de la epidermis (Blanco-Carrión y cols., 2008; Fernandez-González y cols., 2011).

- Infiltrado inflamatorio en banda

La característica histológica más significativa del LP es el infiltrado en banda a nivel del tejido conectivo (infiltrado liquenoide subepitelial). Abraza la lámina basal y sigue en disposición paralela al epitelio. Está compuesto principalmente por linfocitos T y macrófagos. Se ha descrito también la presencia de células plasmáticas y melanocitos.

El infiltrado linfocitario es en su gran mayoría de linfocitos T, con poca presencia de linfocitos B. Dentro de los linfocitos T, aparecen en mayor número los colaboradores (CD4) que los supresores (CD8), macrófagos y células de Langerhans. Se sugiere que los CD8 migran a través de las roturas de la membrana basal al epitelio.

Se ha determinado que el que una lesión de LP sea reticular o atrófico-erosiva depende de los subtipos de linfocitos presentes en el infiltrado inflamatorio (de la población de linfocitos T colaboradores con respecto a las otras subpoblaciones de células T) (Bascones-Inludain y cols., 2006; Blanco-Carrión y cols., 2008; Canto y cols., 2010; Fernandez-González y cols., 2011).

1.6. DIAGNÓSTICO

Los aspectos clínicos característicos del LPO pueden ser suficientes para efectuar un diagnóstico clínico correcto. Si bien, el diagnóstico debe venir acompañado de una completa historia clínica, anamnesis y exploración; se recomienda que se realice una biopsia de las lesiones orales para hacer un estudio histopatológico y estudios de inmunofluorescencia que ayuden a confirmar el diagnóstico clínico (Sugerman y cols., 2002; Eisen y cols., 2005; Scully y cols., 2008; Shen y cols. 2012; van der Wall 2014).

En 1978 la Organización Mundial de la Salud formuló una definición, tanto clínica como histopatológica, del LPO y desde esa fecha se usó como criterio de inclusión en los diferentes estudios (Kramer y cols., 1978). En 2003 van der Meij, propuso unos nuevos criterios diagnósticos basados en la anterior definición. Esta nueva propuesta plantea dar un diagnóstico del LPO que cumpla criterios clínicos e histológicos de forma simultánea, existiendo por tanto una correlación clínico-patológica y no basándose exclusivamente en el criterio clínico o en el histológico para el diagnóstico (van der Meij y col., 2003; Rad y cols., 2009; Cortés-Ramírez y cols., 2009; Mravak-Stipetić y cols., 2014).

1.6.1. Criterios clínicos e histopatológicos

Esta novedad de criterios clínicos e histopatológico propuestos son:

Criterios	Características
Clínicos*	Presencia de lesiones bilaterales simétricas. Presencia de pápulas en una distribución lineal reticular blanco-grisáceo (patrón reticular) Lesiones erosivo-ulcerativo, atrófico, bullosos o en placa. (en presencia de lesiones papuloreticulares en mucosa)
Histopatológicos**	Infiltrado linfocitario en banda bien definido en la zona superficial del tejido conectivo. Signos de degeneración licuefacta en la capa de células basales epiteliales. Ausencia de displasia epitelial.
Diagnóstico final	El diagnóstico del LPO debe incluir criterios típicos, clínico e histopatológico. El diagnóstico del LLO se debe utilizar cuando: Las lesiones son clínicamente típicas de LPO pero con histología compatible con LPO. Clínica e histológicamente compatible con LPO.

Figura 4. Criterios clínicos e histopatológicos para LPO. (van der Meil., 2003). * Clínicamente compatibles: son lesiones similares al LPO pero que no cumplen los criterios completamente.

** Histopatológicamente compatible: cuando los criterios histopatológicos no se cumple completamente.

Cuando el LPO no cumple simultáneamente con los criterios clínicos e histopatológicos establecidos la denominación utilizada es de lesión liquenoide oral (LLO), en general, el término de LLO se reserva para:

- Clínicamente típico de LPO pero histológicamente solo compatible con LPO.
- Histológicamente típico de LPO pero clínicamente sólo compatibles con LPO.
- Lesiones clínica e histológicamente compatibles con LPO.

Clínicamente las LLO son indistinguibles del LPO, y suelen estar localizadas en zonas poco comunes del LPO pueden ser reticulares, en placa o atrófico erosivas, apareciendo en paladar y en lengua. Su tratamiento y pronóstico puede variar respecto al LPO (van der Waal, 2009; Lartitegui y cols., 2011; Cortés-Ramírez, 2012; McAnerney y cols., 2014; Mravak-Stipetić y cols., 2014; Kamath y cols., 2015)

1.6.2. Diagnóstico diferencial

Existen muchas lesiones en la mucosa que se presentan como lesiones blancas o lesiones blanco-rojizas. Muchas de estas pueden identificarse y confundirse clínicamente e incluso a veces histológicamente con un LPO (van der Waal, 2009).

Entre los diagnósticos diferenciales se incluyen reacciones liquenoides, leucoplasia, leucoplasia verrugosa proliferativa, carcinoma de células escamosas, lupus eritematoso, candidiasis crónica, pénfigo, penfigoide, enfermedad Ig A lineal y eritema exudativo multiforme (Sousa y cols., 2008; Rad y cols., 2009). Las gingivitis descamativas por LPO deben diferenciarse de las ocasionadas por pénfigo, penfigoide, dermatitis herpetiforme o enfermedad Ig A línea (Canto y cols., 2010).

La reacción liquenoide oral es un término utilizado para definir lesiones de la mucosa oral originadas por una causa reactiva, pueden ser lesiones por contacto a materiales dentales (amalgama de plata, composite, níquel) o a fármacos (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antiinflamatorios no esteroideos principalmente).

Clínicamente las lesiones originadas por estos materiales o fármacos, pueden aparecer en la mucosa yugal, en la lengua y en la encía, suelen ser lesiones papulares y reticulares de color blanco, son asintomáticas, unilaterales y asimétricas. Tanto la clínica como la histología no las diferencian del LP, así los resultados de eliminar el material dental o la retirada del fármaco y viendo cómo se resuelven o reactivan las lesiones constituye un método efectivo para diagnosticar la reacción liquenoide. (Cerero, 2008; Sumairi y cols., 2007; Bagán-Sebastián, 2013)

La leucoplasia es una lesión que clínicamente se manifiesta como una placa blanca, que no se desprende al raspado y que no puede catalogarse como ninguna otra lesión definida (van der Wall 2002). Clínicamente se manifiesta como formas homogéneas, lesiones poco sobreelevadas y cuarteadas, y como no homogéneas si son lesiones blancas o rojas con superficie irregular nodular o exofítica. Clínicamente se

asemejan ambas formas a cualquiera de las tres formas clínicas del LPO, especialmente con las formas blancas en placa (Bagan-Sebastián, 2013; Chainani-Wu y cols., 2015).

1.6.3. Métodos de diagnóstico

Es aconsejable hacer una biopsia y un estudio histológico para confirmar el diagnóstico clínico del LPO. La inmunofluorescencia directa ha de emplearse cuando las manifestaciones clínicas no sean evidentes y sea necesario hacer un diagnóstico diferencial. El resto de pruebas diagnósticas tendrán una indicación más bien académica y no eminentemente práctica (Blanco-Carrión y cols., 2008; Canto y cols., 2010).

a) *Biopsia*

Si lo que se quiere hacer es un estudio anatomopatológico de rutina conviene fijar la muestra obtenida en formol al 10%. En los casos de inmunofluorescencia o análisis estructural, la muestra ha de llegar al patólogo en fresco para evitar la alteración proteica (Blanco-Carrión y cols., 2008).

b) *Inmunofluorescencia directa*

Hay lesiones, pueden presentar hallazgos clínicos y resultados histopatológicos muy similares a los del LPO. Por esta razón, se ha sugerido el uso de inmunofluorescencia directa en el diagnóstico diferencial del LPO (García de Sousa y cols., 2008; Canto y cols., 2010). Las gingivitis descamativas por LPO son difíciles a veces de diagnosticar y, además de un diagnóstico histológico, el realizado por inmunofluorescencia directa de la mucosa perilesional nos ayuda a descartar otras posibles causas por enfermedades ampollas (Eisen y cols., 2005; Canto y cols., 2010).

Entre un 90%-100% de los casos analizados la inmunofluorescencia directa revela un depósito de fibrinógeno a lo largo de la membrana basal, así como de Ig M en los cuerpos coloides preferentemente a nivel de la membrana basal, de Ig G en zonas de degeneración hidrópica, y factores de complemento del tipo C3 y C4. A pesar de que las inmunoglobulinas y factores de complemento que se pueden encontrar son

mucho menos comunes que los depósitos de fibrinógeno. El hecho de encontrar fibrinógeno en la membrana basal es uno de los mejores indicadores aislados, con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 78%. Con respecto a los depósitos de inmunoglobulinas, los que poseen mayor sensibilidad son los de Ig M siendo, tanto estos como los de Ig G, significativamente específicos. La combinación de mayor calidad diagnóstica (sensibilidad/especificidad) es la formada por depósitos de fibrinógeno y de Ig M (Blanco-Carrión y cols., 2008; García de Sousa y cols., 2008; Lehman y cols.; 2009).

1.7. TRATAMIENTO

Una vez confirmado el diagnóstico, valorado el grado de afectación clínica, el tipo predominante clínico de las lesiones, los síntomas y la edad del paciente, el tratamiento tiene como objetivo aliviar los síntomas, dado que la curación de esta enfermedad no es posible (García de Sousa y cols., 2008; García-Pola., 2008).

Las lesiones reticulares son asintomáticas por lo general y no requieren tratamiento solo un seguimiento por si existen cambios. En los casos de LPO en placa se recomienda vigilar más estrechamente y, si cambia de aspecto y/o aumenta de extensión, reconfirmar el diagnóstico y eliminar quirúrgicamente (Cerero, 2007; Budimir y cols., 2013). Por ello, el tratamiento debe orientarse hacia las formas de LPO atrófico-erosivo con el fin de eliminar las lesiones de las mucosas, los síntomas, prolongar los intervalos asintomáticos y reducir el riesgo de transformación maligna (García-Pola, 2008; Wang y van der Waal, 2015).

1.7.1. Consideraciones generales

Antes de pautar ningún tratamiento debemos identificar y controlar los factores coadyuvantes, eliminar los factores locales, valorar el estado psicológico del paciente dado que un alto nivel de ansiedad, depresión y altos desordenes emocionales pueden exacerbar las lesiones órales por LPO. Controlar las enfermedades sistémicas subyacentes, investigando enfermedades hepáticas, diabetes

e hipertensión (Eisen, 2005; Lodi y cols., 2005; Cerero, 2007; García-Pola, 2008; Carrozzo y cols., 2009; Farhi y Dupin, 2010).

1.7.2. Tratamiento farmacológico

Se han propuesto multitud de tratamientos para mejorar la sintomatología del LPO pero no existe ni el fármaco, ni la pauta ideal, ni tiempo estimado de duración del tratamiento. Aunque se prefiere una vía de administración tópica, el tratamiento sistémico se recomienda si las lesiones están muy extendidas, si aparecen en otras mucosas o en la piel, o si la forma tópica no es efectiva. Los fármacos utilizados para el LPO son principalmente corticoides debido a que, en multitud de estudios, se ha demostrado su eficacia especialmente en la forma tópica (Carrozzo y cols., 2009; Farhi y Dupin, 2010).

a) *Corticoesteroides.*

Son los tratamientos hormonales que se usan por su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio (García de Sousa y cols., 2008). Se pueden usar tópicos, sistémicos o intralesionales.

a.1) Tópicos.

La mayoría de los estudios consultados consideran que los corticoides tópicos son los fármacos más ventajosos en el tratamiento del LPO. Son la primera forma de elección en los casos de lesiones no muy severas y también se emplean como complemento de la vía sistémica. Apenas se han encontrado efectos secundarios y se los considera seguros si se emplean en intervalos cortos y durante periodos no superiores a seis meses (González-Moles, 2008; Carrozzo y cols., 2009; Farhi y Dupin, 2010).

Entre todos los corticoides tópicos que existen, aquellos con los que se cuenta con más experiencia son: propionato de clobetasol, acetónido de fluocinolona y acetónido de triamcinolona. El propionato de clobetasol es considerado un corticoesteroide muy potente, se aconseja usarlo en concentraciones de 0,025-0,05% dos o tres veces al día en aplicaciones de tres a cinco minutos. El

acetónido de fluocinolona es un corticoide de potencia moderada, se aconseja usarlo en una concentración entre 0,025-0,05%, siendo necesaria su aplicación entre 5-10 veces al día durante 3-5 minutos para obtener resultados óptimos. El acetónido de triamcinolona es un corticoide de potencia media, se aconseja usarlo en una concentración entre 0,05-0,5%, siendo necesaria su aplicación entre 3-10 veces al día durante 3-5 minutos para obtener resultados óptimos. (González-Moles, 2008).

Formas de administración:

Las formas más utilizadas en patología oral, porque contactan mejor sobre la mucosa, son en solución (colutorio) o en gel. Se usa una u otra en función de la extensión y del tipo de lesiones.

- La solución acuosa se emplea en lesiones múltiples y profundas, se mantiene en boca y luego se escupe. Las ventajas de esta forma son que se controla mejor el tiempo de contacto del principio activo con la lesión dado que el corticoide contacta con todas las lesiones independientemente de su profundidad o tamaño, y la facilidad de aplicación frente a las formas adhesivas.
- El gel de orabase se emplea en las lesiones más localizadas. Es una combinación de gelatina, pectina y carboximetilcelulosa sólida en gel de polietileno y aceite mineral, que permite una mejor adhesión a la mucosa oral y hace que el principio activo este más tiempo en contacto y prolongue así su efecto.
- En casos de gingivitis descamativas, se puede aplicar dos o tres veces al día durante 15-30 minutos el gel o la pomada en una férula de resina blanda con reservorio para el producto y conseguir así un mayor tiempo de contacto (Llamas y cols., 2003; Issa y cols. 2013).
- La aplicación del fármaco en cualquiera de sus formas de administración debe hacerse después de las comidas, evitando que el paciente coma o beba durante una hora (Cerero, 2007; García-Pola, 2008; González-Moles; 2008, Carrozzo y cols., 2009).

Pauta de administración:

No existe ninguna pauta estandarizada y la mayoría de los autores prefiere comenzar con un preparado potente y obtener una respuesta rápida. Según los trabajos publicados los mejores resultados se obtienen con el propionato de clobetasol al 0,05%. (Lozada-Nur y Zhong., 1991)

Otros autores prefieren controlar los brotes lesionales con un corticoide de potencia moderada durante 1 ó 2 semanas y cambiar a otro más potente si no hay mejoría.

Se comienza aplicando el producto de 3 a 5 veces al día, según el principio activo utilizado, durante un período de 2 a 6 semanas, y se irán disminuyendo las aplicaciones según vayan mejorando las lesiones hasta su total desaparición para llegar a una dosis de mantenimiento con una sola aplicación diaria. Se aconseja la retirada paulatina para evitar el riesgo vital de una insuficiencia suprarrenal (Llamas y cols., 2003; Cerero, 2007; Issa y cols. 2013).

Efectos adversos:

- La aparición de Candidiasis en un 25-55% de los pacientes, especialmente cuando se emplean corticoides muy potentes en solución durante largos periodos de tiempo y a altas concentraciones. Para prevenir esta complicación se aconseja usar nistatina 100.000 UI o gel de miconazol (Petruzzi y Serpico, 2007; González-Moles, 2008; Farhi y Dupin, 2010; Issa y cols. 2013).
- Otros efectos adversos pueden ser sensación de boca ardiente, hipogeusia, y reacciones de hipersensibilidad.
- Los corticoides de alta potencia, a altas concentraciones y en solución, utilizados durante largos períodos de tiempo tienen cierto riesgo de absorción sistémica. Pueden originar inhibición del eje hipotálamo-pituitario-adrenal y producir una insuficiencia adrenal secundaria, que origina cara de media luna, hirsutismo y fragilidad capilar, aunque estos efectos se han descrito en muy pocos pacientes. La experiencia indica que la aplicación oral de corticoides tópicos a dosis terapéuticas y durante cortos periodos de tiempo no suelen producir supresión adrenal (Llamas y cols., 2003; González-Moles, 2008; Carrozzo y cols., 2009).

a.2) Sistémicos

El uso de corticoesteroides sistémicos debe reservarse para casos de LPO que, inicialmente, presenten una severa y/o generalizada ulceración y eritema, cuando exista una resistencia al tratamiento tópico, en pacientes con un LPO recalcitrante o en pacientes con un LPO generalizado que afecte a múltiples zonas, incluida la cavidad oral (Al-Hashimi y cols., 2007; Scully y cols., 2008; Carrozzo y col., 2009).

La prednisona es el corticoide sistémico de primera elección porque es con el que se han obtenido los mejores resultados. La dosis utilizada debe ser la mínima, ajustándose al peso del paciente para obtener el efecto deseado, y durante un período corto de tiempo. La dosis diaria recomendada es de 1-1,5 mg/kg de peso, en una única dosis a primera hora de la mañana (entre 40-80 mg día). El tiempo terapéutico es de 2-3 semanas y después se retira paulatinamente manteniendo la misma dosis en días alternos o bien disminuyendo la dosis diaria. Posteriormente, se puede recurrir a la vía tópica hasta que la sintomatología desaparezca por completo (Scully y cols., 2008; Carrozzo y col., 2009).

a.3) Intralesionales

En ocasiones los corticoides tópicos tienen un efecto limitado, en tales casos está justificado su empleo junto con corticoides intralesionales. Asimismo, pueden emplearse corticoides intralesionales en lesiones erosivas muy dolorosas, localizadas en mucosas no adheridas, fundamentalmente mucosa yugal o lingual (García-Pola y col., 2008, Issa y cols. 2013).

Se utilizan como inyecciones subcutáneas y su aplicación puede ir precedida por un anestésico para aliviar las molestias del infiltrado. Se emplean preparados depot de Acetónido de Triamcinolona (10-20-40 mg) que se inyectan perilesionalmente una vez por semana durante un período de 2 a 4 semanas o bien mensualmente, dado que su liberación es sostenida (Cerero, 2007; García-Pola y col., 2008; Farhi y Dupin, 2010).

b) *Retinoides y análogos*

Este tipo de fármacos, tanto por vía tópica como sistémica, se consideran menos efectivos que los corticoides y no muestran menos efectos secundarios, por lo que su uso no aporta beneficios en la terapia del liquen plano y han quedado en desuso (García-Pola y col., 2008).

c) *Ciclosporina tópica*

La ciclosporina es un fármaco inmunosupresor y su uso puede ser beneficioso en el tratamiento del LPO, bien en forma de pomada o de colutorio, en dosis de 100 mg/ml. Sin embargo, hay estudios que muestran que su empleo no produce significativos beneficios y ni mejoras si se compara con los corticoesteroides tópicos (García-Pola y col., 2008; Carrozzo y Thorpe, 2009).

Las desventajas de este fármaco son su mal sabor, la sensación de quemazón de la mucosa que produce en las primeras aplicaciones y el alto coste. Sus ventajas son mínimas, entre ellas una absorción sistémica baja que origina pocos efectos secundarios. Por todo ello no se considera un fármaco de primera elección por lo que su uso queda relegado a aquellos casos de LPO que no respondan al tratamiento convencional (Al-Hashimi y cols., 2007; García-Pola y col., 2008; Scully y Carrozzo, 2008; Lavanya y cols.; 2011).

d) *Tacrólimus tópico*

El tacrólimus es un potente inmunosupresor que inhibe la activación de células T en una concentración de 10 a 100 veces inferior a la ciclosporina tópica por lo que su efecto es 100 veces más potente. Además, su penetración en piel es superior a esta. (García-Pola y García, 2008; Scully y Carrozzo, 2008; Carrozzo y Thorpe, 2009; Issa y cols. 2013).

El tacrólimus en pomada al 0,1% empleado una o dos veces al día es efectivo en las lesiones erosivas recalcitrantes del LPO. El efecto secundario más frecuente es la irritación local y, aunque en general es bien tolerado y efectivo, algunos pacientes tienen brotes antes de lo previsto una vez finalizado el tratamiento, siendo necesario

un tratamiento de mantenimiento para evitar las recurrencias (García-Pola y García, 2008; Carrozzo y Thorpe, 2009).

La aparición de un caso en un reciente estudio ha sugerido que el uso del tacrólimus tópico al 0,1% puede ser la causa del desarrollo de un carcinoma oral de células escamosas en lengua. Es por ello por lo que el uso de este fármaco debe quedar restringido y el paciente debe conocer y ser consciente de los posibles efectos que puede originar (Sumairi y cols., 2007; Al-Hashimi y cols., 2007; García-Pola y García, 2008; Carrozzo y Thorpe, 2009; Issa y cols., 2013).

e) *Otros tratamientos*

Estos tratamientos quedan relegados para LPO sintomáticos o LPO generalizado en cavidad oral junto con otras zonas del organismo, que no responden al tratamiento convencional con corticoides. Se denominan “agentes economizadores de esteroides” (Al-Hashimi y cols., 2007).

e.1) Antimaláricos: cloroquina e Hidroxicloroquina

Si bien se ha visto que el sulfato de hidroxicloroquina es efectivo en 9 de cada 10 pacientes con LPO, estos fármacos se han relacionado con la aparición de reacciones liquenoides orales y de otros efectos secundarios (Lodi y cols., 2005; Al-Hashimi y cols., 2007).

e.2) Azatioprina

La azatioprina es un potente inmunosupresor por lo que se emplea para el LPO en dosis recomendada de 50-100 mg/día. A pesar de que se utiliza en terapia conjunta con los corticoides para disminuir su dosis, los efectos adversos son muy numerosos y de diversa índole por lo que se debe extremar su pauta. (Al-Hashimi y cols., 2007; García-Pola y García, 2008)

e.3) Micofenolato

El micofenolato es un fármaco inmunomodulador que surge como promesa alternativa de la azatioprina. Actualmente se está utilizando en tratamientos de

trasplante de órganos, y psoriasis, pudiendo convertirse en el nuevo fármaco para el tratamiento del LPO recalcitrante (Al-Hashimi y cols., 2007; Lavanya y cols., 2011).

e.4) Basiliximab, Etanercept, Efalizumab, Alefacept

Estos fármacos son inmunosupresores sistémicos, anticuerpos monoclonales, cuya eficacia está siendo evaluada en el tratamiento de LPO. Debido a la baja relación coste/beneficio su uso está postergado a un pequeño número de pacientes con LPO que no responden a los tratamientos convencionales (Carrozzo y Thorpe, 2009; Zhang y cols., 2011).

1.7.3. Tratamientos no farmacológicos

a) Cirugía

Incluye la escisión quirúrgica, la criocirugía y el láser CO₂. (Carrozzo y Thorpe, 2009).

- La escisión quirúrgica no es un tratamiento de primera elección dado que por la condición autoinmune inflamatoria de la enfermedad, las lesiones extirpadas pueden reaparecer. El empleo de la escisión quedaría recomendada para placas aisladas o para lesiones erosivas que no cicatrizan (Sumairi y cols., 2007; Scully y cols., 2008).
- La criocirugía ha sido utilizada con éxito en casos de LPO erosivo resistente a las modalidades de tratamientos existentes, pero las lesiones pueden desarrollarse de nuevo en las heridas y cicatrices (Scully y cols., 2008).
- El láser CO₂ ha sido utilizado en el tratamiento de lesiones multicéntricas, lesiones de LPO en áreas de difícil acceso, en el LPO en placa, como una modalidad eficaz para las formas atrófico-erosivas del LPO en aquellos pacientes cuya enfermedad no responde a los corticoesteroides tópicos, en general en cualquier paciente que no responde al tratamiento estándar. La aplicación del láser CO₂ en el tratamiento de lesiones de la mucosa bucal tiene las ventajas de sangrado reducido, una visión clara durante la cirugía, y un tiempo operatorio más corto (García-Pola y García, 2008; van der Hem y cols., 2008; Issa y cols. 2013; Pakfetrat y cols., 2014; Mücke y cols., 2015).

b) Radiación ultravioleta

En el liquen plano de la piel se ha utilizado con éxito la fotoquimioterapia con radiaciones ultravioleta (UVA), bien de forma única o bien precedida de la administración oral o tópica de psolarenos (PUVA) como el 8-metoxipsolareno. El número de aplicaciones de radiación UVA suele ser de hasta 20 con intervalos de 2 a 3 días. La administración del 8-metoxipsolareno es de 0,6 mg/kg 2 horas antes de la sesión de UVA. Los efectos adversos de los psolarenos son frecuentes como náuseas, vértigo, parálisis y el riesgo de padecer cáncer en la mucosa tras la aplicación de PUVA podría ser menor que cuando se aplica en piel (Cerero, 2007; García-Pola y García, 2008; Issa y cols. 2013).

c) Quimioterapia extracorporal

La fotoféresis es otra alternativa compleja para el tratamiento del LPO refractario a otras terapias. Mediante esta técnica se separan células monoclonales de la sangre del paciente, se mezclan con psolareno y se irradian con luz ultravioleta. Su uso está justificado para casos de pacientes que no pueden tomar corticoides, aunque las recaídas después del tratamiento son frecuentes (Marchesseau-Merlin. y cols., 2008; García-Pola y García, 2008).

Como resumen del tratamiento se puede afirmar que en la mayoría de los paciente con LPO los síntomas se resuelven únicamente con corticoides tópicos o con agentes inmunomoduladores tópicos. Solo en casos infrecuentes los pacientes requieren corticoides intralesionales o sistémicos de manera prolongada para controlar el avance del proceso. Es preciso contar con la intervención de otros especialistas en caso de que el paciente presente lesiones en localizaciones extraorales como la piel, el esófago o los genitales.

La educación en el paciente puede mejorar los resultados de la terapia así como las sensaciones de frustración, incertidumbre y desconocimiento sobre la posible malignización o el contagio de la lesión.

1.8. EVOLUCIÓN DEL LPO

1.8.1 Evolución del LPO.

Los estudios de largos periodos de tiempo, que hacen un seguimiento del LPO, refieren que es una patología que sigue un proceso dinámico con constantes cambios en la forma clínica y en la extensión de las lesiones. (Kaplan y cols., 2012). En su evolución es importante detallar:

- **Mejoría clínica:** durante el seguimiento hay lesiones atrófico-erosivas que se transforman a reticulares. Se han encontrado mayores cambios de formas atrófico-erosivas a reticulares, que de reticulares a trófico erosivas (15% vs. 6%), independientemente del tratamiento farmacológico recibido (Carbone y cols., 2009).
- **Exacerbación:** cambios en los síntomas de las lesiones, cambio de asintomática a sintomática, o empeoramiento de las formas sintomáticas. La exacerbación y precipitación de las lesiones, está ligada a la presencia de factores irritantes como alcohol, tabaco, y precipitantes como el estrés. Pero también, aunque es poco común, se han encontrado transformaciones de lesiones reticulares a atrófico-erosivas con aparición de brotes agudos (Eisen y cols., 2000; Carbone y cols., 2009).
- **Cambio en la extensión y morfología de las lesiones:** es poco frecuente encontrar lesiones más extensas y transformación a formas clínicas más severas. Los cambios a una mayor extensión se han asociado preferentemente al liquen atrófico erosivo más que a otras formas clínicas, mientras que las formas reticulares son las que más tienden a reducir su extensión a partir de los tres años o más del diagnóstico inicial. Se han encontrado cambios de formas reticulares y en placa a atrófico-erosivas, y formas atrófico-erosivas que evolucionan a lesiones en placa (Silverman y cols., 1985; Holmstrup y cols., 1988; Hashim y cols., 2002; Xue y cols., 2005).

- Estabilidad de la lesión: la mayoría de las lesiones del liquen persisten y se mantienen estables en el tiempo independiente del tratamiento recibido. Hay estudios como el de Carbone, que encuentran un 78,8% de permanencia de las lesiones en mucosa oral, pero hay otros como el de Hashim que refieren una estabilidad de las lesiones del 32,6% (Hashim y cols., 2002; Carbone y cols., 2009; Pakfetrat y cols., 2009; Budimir y cols., 2013).
- Remisión completa o parcial de las lesiones: se cree que la remisión espontánea en el liquen, a partir de un año del diagnóstico inicial, podría originarse entre el 2,47 y 20% de los pacientes, con un cese total de signos y síntomas. Kaplan encontró una remisión del 80% pero incluyó pacientes con remisión parcial y total de las lesiones. La desaparición total de las lesiones se ha apuntado mayoritariamente a las formas reticulares que a las atrófico-erosivas o las de en placa, siendo las formas en placa las de mayor tendencia de todas a la cronificación. La aparición de las formas en placa son las más asociadas en etiología con el tabaco y a su analogía con la leucoplasia, se ha comprobado de su persistencia aunque el paciente abandone el hábito de fumar (Thorn y cols., 1988; Hashim y cols., 2002; Xue y cols., 2005; Ingafou y cols., 2006; Carbone y cols., 2009; Kaplan y cols., 2012; Budimir y cols., 2013).
- Evolución a otras lesiones: la mayoría de las lesiones del LPO sigue un curso favorable, incluso hemos visto incluso casos de remisión espontánea, hay otros casos que tienen una estabilidad relativa y pueden originar una transformación a otro tipo de lesiones. En los distintos estudios de seguimiento se han encontrado casos de evolución de una lesión atrófico-erosiva a pénfigo, otros en los que se produce transformación a otras lesiones potencialmente malignas como a leucoplasia y eritroplasia, e incluso a otras complicaciones más importantes como es el desarrollo del carcinoma oral de células escamosas (COCE) y carcinoma verrucoso (Holmstrup y cols., 1979; Gandolfo y cols., 2004; Carbone y cols., 2009; Fang y cols., 200; Bombecari y cols., 2011; Chainari y cols., 2015).

Existen pocos estudios publicados que describen la aparición de leucoplasias y eritroplasias en lesiones preexistentes de LPO, siendo la leucoplasia y eritroplasias lesiones con un tratamiento diferente y de mayor riesgo de malignización al del liquen plano oral. Las lesiones identificadas como leucoplasia en lesiones previas de LPO, se encontraron seis meses después del diagnóstico inicial como LPO, la presencia de displasia se halló en leucoplasias y eritroplasias existentes durante mucho tiempo en pacientes con LPO. En algunos casos la aparición de la leucoplasia se localiza en la misma lesión original del LPO, aunque otros casos se pueden encontrar en sitios diferentes a la lesión inicial por LPO (Chainari y cols., 2015).

La transformación maligna de las lesiones del LPO fue descrita por primera vez por Hallopeau en 1910, desde entonces numerosos estudios han intentado evaluar esta posible transformación (González-Moles y cols., 2008; García de Sousa y cols., 2009; McAnerney y cols. 2014).

En 1978 Krutchkoff determinó que no existía suficiente evidencia documentada para afirmar con cierto grado de confianza que el LPO en sí mismo representaba un trastorno potencialmente maligno. No obstante, reconocieron que los pacientes con LPO presentaban una mayor tendencia a desarrollar carcinomas en comparación con aquellos individuos que no padecían un LPO (Krutchkoff y cols., 1978; McAnerney y cols., 2014). En el debate doctrinal otros autores también creen que no existe suficiente documentación científica para clasificar el LPO como un trastorno potencialmente maligno (Eisemberg, 2000; Chainani-Wu y cols., 2001; Rödström y cols., 2004; McAnerney y cols., 2014).

1.8.2. El LPO: un desorden o trastorno potencialmente maligno

Los términos empleados para definir lesiones con potencial para convertirse en cáncer se denominaban lesiones precancerosas que, a su vez, se clasificaban en dos grandes grupos: “lesiones y condiciones precancerosas” (WHO, 1978).

Más recientemente, para referirnos a las lesiones precancerosas y condiciones, y describir a todas las formas clínicas que conllevan el riesgo de originar un cáncer se emplea el término de “trastornos o desordenes potencialmente malignos” (WHO, 2005; Bombeccari y cols., 2011). Se incluyen como trastornos potencialmente malignos la leucoplasia, la eritroplasia, el LPO, las LLO, la fibrosis oral submucosa y otros. (Warnakulasuriya; 2007; van der Waal; 2009; Warnakulasuriya y cols., 2011). El concepto de trastorno potencialmente maligno se basa en la evidencia de que:

- En estudios longitudinales la presencia de modificaciones de aspectos clínicos identificados en la primera evaluación como “precancerosas” han sufrido cambios malignos durante el seguimiento.
- Se considera que algunas de estas alteraciones en el caso del LPO, sobre todo en las lesiones blancas y rojas, coexisten en los márgenes del COCE aparecido.
- Una parte de estas lesiones pueden compartir cambios morfológicos o citológicos observados en tumores epiteliales.
- Algunas de las alteraciones cromosómicas, genómicas y moleculares en el cáncer oral claramente invasivo se detectan en estos presuntos trastornos potencialmente malignos (Warnakulasuriya, 2007)

Actualmente existe gran controversia respecto a la evolución maligna del LPO, debido a diferencias en el diagnóstico inicial de las lesiones, su transformación por la exposición de factores carcinógenos orales, y el tiempo de seguimiento (Shen y cols., 2013). Es importante valorar en pacientes con LPO la exposición a estos agentes carcinógenos orales, la variabilidad en el diagnóstico, identificación y localización de las lesiones, así como el tiempo de seguimiento del paciente (Bermejo-Fenoll y cols., 2009; Shen, 2011). Aunque no se ha llegado a un consenso en relación con los factores predictivos de la malignización de las lesiones del LPO (Warnakulasuriya y cols., 2011; Gainza-Cirauqui, 2012). En este trabajo se va a hacer un estudio de diagnóstico inicial, posibles factores carcinógenos, y seguimiento de las lesiones del LPO.

1.8.3. Diagnóstico inicial de las lesiones de LPO.

La discusión en la malignización del liquen plano oral, posiblemente pueda deberse a una falta de aplicación en el diagnóstico inicial de las lesiones, de un diagnóstico clínico e histopatológico claro, por su inexistencia durante muchos años. (Shirasuna, 2104) Los estudios de malignización de LPO realizados entre 1924-2007, muestran que la transformación maligna del LPO se originaba entre un 0 a un 12,5% de los pacientes, desde que en 2003, van der Meij propusiera una nueva forma para el diagnóstico de las lesiones por LPO, el porcentaje de malignización del LPO en estudios de seguimiento recientes muestran que ha disminuido, siendo este porcentaje entre el 0,5-2%, mayoritariamente menor al 0,5% (Issa y cols.; 2013, McAnerney y cols.; 2014; van der Waal, 2014; Kamath y cols.; 2015).

Es por ello que al hacer el diagnóstico inicial en el LPO debería distinguirse de las LLO y la leucoplasia Las LLO presentan similitudes clínicas e histopatológicas respecto a las del LPO, pero su rango de transformación maligna se cree que es mayor, siendo para estas según estudios recientes de 2,1%, aunque no se sabe muy bien en que difiere su potencial de malignización respecto al LPO, y autores como Fitzparick considera que no existe evidencia suficiente en este momento para determinar si existen diferencias en relación al riesgo de transformación maligna entre el LPO Y LLO (Mravak y cols., 2014; van der Waal, 2014; Fitzparick y cols., 2014; Kamath y cols., 2015).

La leucoplasia es una lesión clínicamente indistinguible de las lesiones en placa por LPO y LLO. Es significativo hacer estudios histopatológicos para hacer diagnósticos definitivos correctos, ya que el riesgo de malignización de la leucoplasia es de un 1% al año mientras que el de las lesiones por LPO es aproximadamente del 0,2% por año. (Chainari y cols.; 2015). La transformación maligna de las lesiones de LPO es relativamente baja, comparado con el de otros trastornos potencialmente malignos, y con trastornos que presenten un epitelio con displasia, cuya transformación maligna depende del grado histopatológico de displasia existente y de los factores

carcinógenos externos (Issa y cols., 2013; van der Waal, 2014; McAnerney y cols., 2014)

1.8.4. Factores de riesgo de la aparición del carcinoma oral de células escamosas en pacientes con LPO

La oncogénesis en la actualidad se ha relacionado con factores de riesgo adicionales que también deben de tenerse en cuenta en los pacientes con lesiones por LPO/LLO. Existen numerosos estudios que no han conseguido la identificación de factores de riesgo para el desarrollo del cáncer en pacientes con LPO. Se ha propuesto que la transformación carcinomatosa pueda ser consecuencia de la citoquinas originadas en el proceso inflamatorio crónico del LPO, que causen cambios genéticos en el epitelio celular, siendo independiente de la exposición a factores exógenos. Aun así, se cree que estos factores no relacionados directamente con el LPO o LLO juegan un papel en el proceso de malignización (Silvermann, 2000; van der Meij y cols., 2003; Gandara-Rey y cols., 2004; González-Moles y cols., 2008; Kaplan y cols., 2012; Issa y cols.; 2013; Shirasuna 2014; Fitzpatrick. y cols., 2014).

Estos factores pueden ser:

- Tabaco-alcohol: son los más importantes agentes mutágenos.
- Consumo de nuez de betel, exposición a la radiación solar, inmunosupresión, y en algunos casos la presencia de agentes infecciosos.
- Presencia de agentes infecciosos como VHP-16, VHP-18.
- Factores relacionados con el estilo de vida, ambiental y genético (Bermejo-Fenoll y cols., 2009; Scully y Bagán, 2009; Gorsky y Epstein, 2011)

Se ha demostrado que los componentes del tabaco así como el acetaldehído, un metabolito del etanol, originan cambios en el ADN celular que favorece el desarrollo del COCE (Scully y Bagán, 2009). En relación con el consumo de tabaco y el desarrollo de COCE en pacientes con LPO, es tentador especular que podría resultar de la atrofia clínica e histológica que originan los carcinógenos del tabaco y alcohol. La exposición a tabaco, el abuso de alcohol y especialmente la combinación de ambos,

puedan quizás ser factores de riesgo externo en la transformación maligna del LPO (González-Moles y cols., 2008; Fang y cols., 2009).

Sin embargo, hay autores que no han encontrado relación entre la malignización y el consumo de tabaco y/o alcohol en pacientes con LPO que desarrollan un COCE (Silverman, 2000; Eisen, 2002; Gandolfo y cols., 2004; Shen y cols., 2009; Carbone y cols., 2009; Shirasuna, 2014). Como es difícil diferenciar entre la transformación causada por el tabaco y la originada por el LPO, hay autores que recomiendan la exclusión de fumadores con LPO de los estudios (van der Meij y cols., 1999; Lozada-Nur, 2000) mientras que para otros autores la exclusión de uno de los factores de riesgo parece inapropiado, incluso se ha demostrado que los pacientes con LPO fuman menos que pacientes sin esta patología (Lodi y cols., 2005; Gorsky y Epstein, 2004; Gorsky y Epstein., 2011).

El consumo de nuez de betel se ha relacionado con la aparición de la fibrosis oral submucosa y del COCE, esta pudiera estar considerada como factor de riesgo en la transformación maligna de otros trastornos potencialmente malignos incluido el LPO. (Scully y Bagan, 2008; Hsue y cols., 2007; Fang y cols., 2009; Wang y cols., 2014). Gandolfo sugirió que la transformación maligna del LPO podría estar asociada a los cambios de dieta condicionada por los síntomas de la enfermedad (Gandolfo y cols., 2004; Bernejo-Fenoll y cols., 2009). Una dieta pobre podría ser un factor de riesgo para la malignización del LPO (Fang y cols., 2009).

En el estudio realizado por Shen no se encontraron evidencias de casos de pacientes que desarrollaran un COCE sobre lesiones por LPO y que informaran de una historia familiar positiva de cáncer oral. Sin embargo, este hecho no da una idea definitiva sobre la existencia de una base genética que relaciones el LPO y el desarrollo del COCE como etiopatogenia genética (Shen y cols., 2009). Una pérdida en la heterigocidad de los cromosomas 3, 9 y 17 se relacionan con el desarrollo de tumores y de tumores originados de epitelios con displasia, se está estudiando también en lesiones clínicas por LPO (McAnerney y cols., 2014).

La exposición a agentes infecciosos como la *Cándida albicans* y los virus (VHP 16 y 18, VHS-1) se han relacionado con la aparición de COCE en mucosa oral. (Scully y Bagán, 2007; Scully y Bagán, 2009; Gorsky y Epstein, 2011). La presencia de *Cándida albicans* puede ser un factor importante en la aparición de cambios displásicos y de carcinomas orales en lesiones por LPO debido la producción de nitrosaminas, aunque no siempre se identifica la presencia de levaduras en las lesiones de LPO (Eisen, 2002; van der Meij y cols., 2003; Gandolfo y cols., 2004; Fang y cols., 2009). Los aislamientos de *Cándida albicans* de las lesiones de enfermedad liquenoide oral son capaces de producir niveles mutagénicos de acetaldehído tras la exposición a sustratos alcohólicos, lo cual podría contribuir a una mayor capacidad de transformación maligna en estas lesiones (Gainza-Cirauqui, 2012)

La aparición de COCE en pacientes con VHC ha sugerido que la infección de este virus en pacientes con LPO pudiera ser un riesgo en la aparición del cáncer oral. Aunque hay estudios que han señalado resultados más altos de malignización en lesiones por LPO de pacientes VHC positivos en comparación con los VHC negativos, no encuentran esta relación significativa debido al tamaño muestral (Gandolfo y cols., 2004; Carbone y cols., 2009; Shirasuna., 2014). En el estudio realizado por Bombeccari no se encuentra un mayor número de pacientes con LPO-VHC cuyas lesiones evolucionen hacia un COCE, por lo que no han visto una evidencia de relación entre el LPO-VHC y una posible transformación maligna de las lesiones orales por LPO (Bombeccari y cols., 2011). Son necesarios más estudios para investigar el papel de determinados virus como VHC, VHS y VHP en el desarrollo de COCE en los pacientes con LPO (Eisen, 2002; Shue y cols., 2007; Shen y cols., 2011).

Hay pacientes con LPO que pueden llegar a recibir tratamiento inmunosupresor durante largos periodos de tiempo, los fármacos más utilizados incluyen corticoesteroides locales y sistémicos, ciclosporina, azatioprina y retinoides. El posible efecto de estos tratamientos en la transformación maligna del LPO no está claro y es objeto de controversia (Lodi y cols., 2005; Bermejo-Fenoll y cols., 2009; Carbone y cols., 2009; Bonbeccari y cols., 2011).

Hay autores que consideran que la terapia inmunosupresora podría aumentar el riesgo de la malignización del LPO (van der Meij, 2003). Sin embargo, hay otros que no encuentran que la terapia inmunosupresora desempeñe un papel en el desarrollo de un COCE en pacientes con LPO (Mignona y cols., 2007; Shen y cols., 2009; Carbone y cols. 2009; Bombeccari y cols., 2011). Eisen propone que el tratamiento inmunosupresor podría disminuir el riesgo de malignización, ya que la presencia de un ambiente rico en citoquinas proinflamatorias originadas por el LPO podría ser particularmente favorable a la formación de un tumor. Se ha creído que las prostaglandinas tienen un papel importante en la regulación local de la respuesta inmune al igual que en la activación e iniciación del tumor. Esto sugiere que tratamientos más agresivos con agentes inmunosupresores contra la respuesta inflamatoria del LPO puedan quizá restaurar la función inmunológica normal en el paciente e interrumpir la progresión neoplásica (Eisen, 2002).

La transformación maligna del LPO, dependiendo de su forma clínica, es un tema controvertido y poco claro. Mattsson explicó que las características clínicas del LPO no pueden explicar su transformación maligna, ya que el porcentaje de malignización encontrado es muy similar en las diferentes formas (Mattsson y cols., 2002; González-Moles y cols., 2008). Hay estudios que han observado que la transformación maligna del LPO en COCE es mayor en las formas atróficas-erosivas, pues se cree que predisponen a la mucosa a los agentes carcinogénicos (Silverman, 2000; Eisen, 2002; van der Meij y cols., 2003; Shen y cols., 2009; Fang y cols., 2009; Bombeccari y cols., 2011; Mackarney y cols., 2014; De Rossi y Ciarrocca, 2014). Sin embargo, otros estudios no han encontrado un mayor riesgo en las formas atrófico-erosivas que en las formas blancas (Gandolfo y cols., 2004; Carbone y cols., 2009; Kaplan y cols., 2012; De Rossi y Ciarrocca, 2014; Fitzpatrick y col., 2014).

Otros estudios han encontrado que las formas de LPO en placa y las formas atrófico-erosivas tienen una mayor predisposición a la malignización. La malignización de las lesiones en placa por LPO puede darse tanto por si solas, como cuando aparecen junto con las lesiones atrófico-erosivas, pero la evidencia de estas hipótesis son

insuficientes (Lo Muzio y cols., 1998; Mignona y cols., 2001; Lodi y cols., 2005; Bermejo-Fenoll y cols., 2009). Parece que el cambio maligno puede ser independiente de la forma clínica del LPO y hasta la fecha no hay suficiente conocimiento que explique el mecanismo de la transformación maligna en función de la forma clínica (Shen y cols., 2009; Nairy y cols., 2012).

La localización del COCE asociado a LPO es diferente respecto a la localización del COCE no asociado a esta enfermedad. La localización en la parte posterior de la lengua de un COCE no asociado a LPO es inferior al 5%. Sin embargo, la transformación maligna del LPO en esta localización es relativamente frecuente y hay autores que sugieren que esta localización podría ser un factor de riesgo, principalmente para las formas clínicas en placa (Lo Muzio y cols., 1998; Gándara-Rey y cols., 2004; Shirasuna, 2014).

La lengua es por tanto la localización más frecuente de aparición de COCE asociados a LPO, especialmente en zona media del dorso lingual (Barnard y cols., 1993; Lanfranchi-Tizeira y cols., 2003; González-Moles y cols., 2008; Bermejo-Fenoll y cols., 2009; Ho y cols., 2009; Bonbeccari y cols., 2011; Mackarney y cols., 2014), aunque Mignona encontró un aumento en la frecuencia de los carcinomas en la línea media del paladar, encías y labios, y Rajentheran lo encontró en la mucosa yugal (Mignona y cols., 2001; Rajentheran y cols., 1999). La mayoría de los COCE no asociados a LPO tienen una mayor prevalencia en hombres que en mujeres y el 90% de ellos comienzan alrededor de los 45 años (Scully y Bagán, 2009).

En cuanto al sexo en los COCE asociados a LPO, se ha encontrado que su afectación es mayor en mujeres que en hombres. Shen explicó que en su estudio encontraron más casos de LPO que desarrollan un COCE en mujeres que en hombres, probablemente debido a que se partía de un mayor número de casos de LPO diagnosticados en mujeres que en hombres (Rödström y cols., 2004; Carbone y cols., 2009; Shen y cols., 2009; Bonbeccari y cols., 2011). Sin embargo, no hay un consenso

general de que exista un mayor riesgo en mujeres que en hombres (Gandolfo y cols., 2004; González-Moles y cols., 2008; Bermejo-Fenoll y cols., 2009).

La edad de aparición del COCE asociado a LPO parece que es posterior a los 45 años, entre la sexta y la séptima década de la vida (Lanfranchi-Tizeira y cols., 2003; Ho y cols., 2009; Bermejo-Fenoll y cols., 2009).

1.8.5 Estudios de inclusión y seguimiento en las lesiones de LPO

La inconsistencia en cuanto a la incierta transformación maligna, también se puede deber a la poca homogenización de estudios y variabilidad en el tiempo de evolución de las lesiones inicialmente diagnosticadas de LPO. Al no existir criterios definitivos y confiables que permitan determinar qué pacientes presentan un mayor riesgo de transformación maligna, es necesario realizar estudios homogéneos basados en un protocolo uniforme de inclusión y seguimiento de pacientes para poder establecer criterios que determinen más claramente la posible transformación maligna del LPO, así como protocolos de vigilancia clínica (Sousa y cols., 2009; Carbone y cols., 2009; Cortés-Ramírez y cols., 2009; Issa y cols., 2013; Fitzpatrick y cols., 2014).

La gran variabilidad de los resultados obtenidos puede deberse a que no se han empleado criterios equivalentes de:

- de diagnóstico del LPO: ya que en muchos de los estudios no se especifica si el LPO es típico o compatible con criterios clínicos e histológicos, debiéndose diferenciar entre LPO/LLO.
- de selección de pacientes: no se especifica si se incluyen o no pacientes consumidores de alcohol, tabaco o enfermedades sistémicas de base. Hay autores que consideran que estos factores carcinogénicos no deberían tenerse en cuenta.
- de seguimiento: tiempo medio de seguimiento desde el diagnóstico de los casos malignizados como del resto de los casos. Teniendo en cuenta que la malignización de las lesiones de LPO se origina de media a los 2,6-6 años,

aunque hay algunos casos que pueden producirse antes, entre los 8-11 meses del diagnóstico inicial.

- de localización del tumor respecto a la localización inicial de las lesiones por LPO, en muchos casos la aparición del tumor no coincide con el de la biopsia inicial de las lesiones por LPO (Eisemberg, 2000; González-Moles y cols., 2008; Cerero, 2008; Gorsky y Epstein, 2011; Warnakulasuriya y cols., 2011; Gainza-Cirauqui, 2012).

Otros estudios proponen los siguientes criterios de inclusión, basándose en los criterios de diagnóstico para el LPO de van der Meij de 2003:

- Presencia bilateral de signos de LPO, pápulas y/o estrías reticulares solas o en asociación con lesiones atrófico erosivas.
- Confirmación histológica del diagnóstico clínico mediante biopsia.
- Ausencia de displasia epitelial en el momento del diagnóstico. Las biopsias de las lesiones liquenoides que presenten displasia epitelial en el momento del diagnóstico deben ser tratadas como cualquier lesión displásica oral, debiéndose excluir el diagnóstico de LPO, así como también el equívoco diagnóstico de displasia liquenoide.
- Ausencia o sospecha de que las lesiones sean por fármacos o restauraciones.
- Tiempo de seguimiento de los pacientes mayor de 6 meses (Carbone y cols., 2009; Córtes-Ramírez y cols., 2009)

En la evolución del LPO es conveniente diferenciar el tipo de seguimiento que ha de hacerse a cada paciente en función del tipo de LPO que presente:

- En general, las lesiones reticulares asintomáticas, cuando no están muy extendidas, no requieren tratamiento pero sí observación cada seis meses si no existen síntomas nuevos.
- En los casos de liquen plano en placa se aconsejan revisiones 4 veces al año. En caso de que se produzca un cambio de aspecto o un aumento en la extensión se aconseja un tratamiento más radical como por ejemplo reemplazar el

tratamiento clásico fármaco-terapéutico por un tratamiento de biopsia escisional.

- En las lesiones atrófico-erosivas es aconsejable revisar de tres a seis meses y re-biopsiar siempre que sea necesario (Bermejo-Fenoll y López, 2004; Cerero, 2007; Issa y cols., 2013; McAnerney y cols., 2014; Chainari y cols., 2015).

Mignogna aplicó un protocolo de vigilancia y los resultados de su estudio confirmaron que un programa de vigilancia cuidadosa era capaz de detectar, en la mayoría de los casos, una transformación maligna de las lesiones en sus primeras fases, debiéndose seguir los siguientes criterios clínicos:

- Un seguimiento de tres veces al año.
- Eliminación de los factores modificadores de las lesiones.
- En el examen clínico analizar la morfología y la localización de las lesiones.
- Vigilancia en zonas queratósicas la pérdida de homogeneidad.
- Vigilancia en zonas rojas sintomáticas la respuesta al tratamiento para hacer diagnóstico diferencial con otro tipo de lesiones.
- Vigilancia en zonas rojas asintomáticas de la homogeneidad de la lesión así como de la presencia de estrías o de signos que nos ayuden a asociarlas al LPO. (Mignogna y cols., 2005).

A pesar de lo afirmado por Mignogna, Mattsson no justifica que estos protocolos de seguimiento tan exhaustivo en los pacientes con LPO reduzca la morbilidad y mortalidad del cáncer oral, y además señala las importantes repercusiones económicas que estos protocolos tienen en los sistemas sanitarios. Más recientemente van der Waal, cuestiona la eficacia de los protocolos de seguimiento en la prevención de aparición del COCE en el LPO (Mattsson y cols., 2002; van der Waal, 2014).



2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

La mayoría de las lesiones del LPO sigue un curso crónico con reagudizaciones. Un pequeño porcentaje sigue una evolución espontánea. En algunos casos puede originarse una transformación a otro tipo de lesiones, lesiones potencialmente malignas, o carcinomas. Su transformación maligna es un tema controvertido.

En los últimos años se ha considerado establecer dos grupos dentro de la enfermedad liquenoide oral (ELO): LPO y LLO. La transformación maligna se cree que es mayor en la LLO que en el LPO. Por ello, realizar un diagnóstico entre ambas entidades, aplicando criterios clínicos e histopatológicos aceptados, puede permitir un correcto seguimiento de ambas.

2.2. OBJETIVOS

No existen trabajos de investigación que valoren las diferencias evolutivas de dichas entidades. Por ello, en este trabajo nos planteamos los siguientes objetivos:

El objetivo principal de estudio es conocer la evolución clínica de las lesiones de LPO y LLO. Los objetivos específicos son:

1. Clasificar los casos de ELO en LPO y LLO según los criterios clínicos aceptados.
2. Observar la evolución clínica de una serie de pacientes diagnosticados de LPO y LLO.
3. Establecer la relación entre distintos factores y la evolución de las lesiones en ambas entidades.
4. Valorar la respuesta al tratamiento de las lesiones LPO y LLO.



3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. MUESTRA.

Se realizó un estudio retrospectivo de todos los pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de LPO desde el año 1985 a 2007, del archivo del Departamento de Estomatología III, en la Facultad de Odontología, de la Universidad Complutense de Madrid.

Los 137 pacientes seleccionados, que tenían un diagnóstico clínico e histopatológico inicial de LPO, se dividieron en dos grupos uno de LPO y otro de LLO aplicando los criterios universales de van der Meij et al (2003). Los pacientes fueron llamados para revisión con el fin de comprobar su evolución con el paso del tiempo. Esta revisión fue realizada por un único observador y en una única visita en el periodo de tiempo comprendido desde Marzo 2008 a Diciembre de 2009.

3.1.1. *Criterios de inclusión y exclusión de pacientes.*

Todos los pacientes que formaron parte del estudio fueron informados del trabajo de investigación al que iban a participar y firmaron el correspondiente consentimiento informado previo. Para ser incluidos en el estudio debieron cumplir los siguientes criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico histopatológico previo de las lesiones orales de LPO o LLO, y que cumplan criterios clínicos e histopatológicos establecidos por van der Meij et al (2003).
2. Pacientes con un diagnóstico de LPO o LLO, con un tiempo de evolución mayor o igual a seis meses desde el diagnóstico inicial.

Todos los pacientes que no cumplían alguno de estos criterios de inclusión fueron excluidos: pacientes con LPO o LLO con un diagnóstico concomitante de una lesión maligna o potencialmente maligna de la mucosa oral desde la primera visita.

Si bien inicialmente el total de pacientes seleccionados fueron 137, la muestra final contuvo 91 pacientes, por diferentes causas según muestra el Diagrama STROBE presentado, fueron motivo de exclusión del análisis 47 pacientes. En total se estudiaron 91 pacientes (100%), 61 pacientes fueron identificados como LPO (67,03%), y 30 como LLO (32,96%).

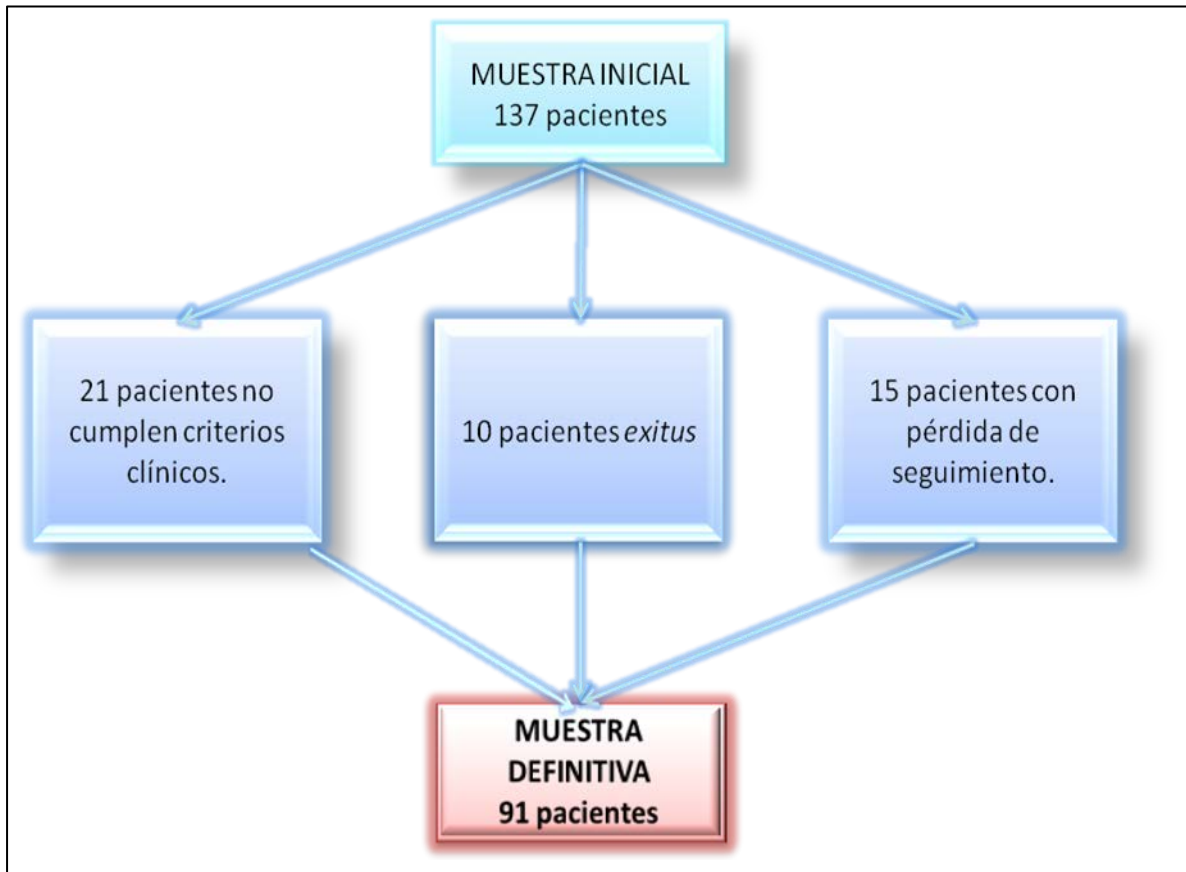


Figura 5: Diagrama STROBE de la inclusión de pacientes (Elaboración propia).

3.1.2. Grupo de estudio: grupo LPO y grupo LLO.

Los pacientes, se dividieron en dos grupos iniciales, el diagnóstico se realizó siguiendo los criterios clínicos e histopatológicos de la OMS (1978) y modificados por Meij et al (2003), en base a los criterios clínicos descritos y el estudio histopatológico, recogidos en su historia clínica.

3.1.2.1. Grupo inicial de LPO.

En este grupo se incluyeron pacientes que cumplieran criterios clínicos e histopatológicos de forma simultánea.

3.1.2.2. Grupo inicial de LLO.

En este grupo se incluyeron pacientes que no cumplieran criterios e histopatológicos para LPO de forma simultánea.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	
Criterios clínicos:	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones papulares reticulares blanquecina-grisáceas bilaterales y simétricas. • Lesiones ulceradas, erosivas, atróficas, bullosas y en placa, solo consideradas en presencias de lesiones reticulares en alguna zona de la mucosa oral.
Criterios histopatológicos:	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de infiltrado inflamatorio crónico en banda en corion, principalmente linfocitario. • Signos de degeneración de la capa basal epitelial. • Ausencia de displasia epitelial.
Diagnóstico final del LPO y LLO:	<p>Deberá realizarse siempre en base a los criterios clínicos e histopatológicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • El diagnóstico será de LPO si cumple todos los criterios clínicos e histopatológicos establecidos de forma simultánea. • El diagnóstico de LLO se utiliza en los siguientes casos: <ul style="list-style-type: none"> – Clínicamente típico pero histológicamente compatible. – Histopatológicamente típico pero clínicamente compatible. – Clínicamente e histopatológicamente compatible.

Figura 6: Criterios diagnósticos clínicos e histopatológicos para el diagnóstico de LPO y LLO (Elaboración propia a partir de Van Der Meij E.H y Van Der Waal; 2003).

Estos pacientes ya diagnosticados y clasificados como LPO LLO, fueron revisados para ver la evolución de las lesiones denominando a estos grupos como:

3.1.2.3 Grupo final de LPO.

Mismo grupo inicial de pacientes diagnosticados como LPO en el que se evalúan cómo evolucionan las lesiones.

3.1.2.4 Grupo final de LLO.

Mismo grupo inicial de pacientes diagnosticados como LLO en el que se evalúan cómo evolucionan las lesiones.

3.2. MATERIALES.

3.2.1. Revisión clínica de pacientes.

Las historia clínicas seleccionadas utilizadas pertenecen al Departamento de Estomatología III de la Facultad de Odontología de la UCM. Se revisaron fotografías de los pacientes que tuviesen, realizadas en el momento inicial del diagnóstico. Para la revisión clínica de los pacientes se utilizó material de exploración, sonda de exploración del número 5, espejo plano del número 5 y pinzas Meriam de 16 cm, así como los sillones dentales de Medicina y Cirugía Buco-Facial del (Departamento Estomatología III) de la Facultad de Odontología de la UCM.

3.2.2. Análisis estadístico.

El tipo de estudio es retrospectivo longitudinal observacional, de las historias clínicas revisadas se obtuvieron los datos iniciales, desde Marzo del 2008 hasta Diciembre del 2009, se evaluaron a los pacientes y se registraron los datos finales, para realizar un estudio descriptivo y comparativo.

En el estudio estadístico descriptivo se utilizaron frecuencias y porcentajes. Para el estudio comparativo entre las lesiones iniciales y finales del LPO, y de las LLO, se utilizó la prueba de McNemar-Bowker. En la comparativa entre el LPO y LLO, así como las distintas variables con la evolución final, se emplearon tablas de contingencia, el test de Chi-cuadrado de Person y la prueba exacta de Fisher. Se fijó la $p < 0,05$, para que el análisis fuera estadísticamente significativo. Todo ello fue realizado con el paquete estadístico IBM-SPSS versión 22.

3.2.3. Búsqueda bibliográfica.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases bibliográficas y bibliotecas disponibles en Internet como Medline, Scielo y National Library of Medicine (Pubmed).

Las palabras clave utilizadas fueron liquen plano oral (oral lichen planus), lesión liquenoide oral (oral lichenoid lesion), leucoplasia (leucoplakia), carcinoma oral de células escamosas (oral squamous cell carcinoma), cáncer oral (oral cancer), malignización (malignancy), carcinogénesis (carcinogenesis). A partir de estas búsquedas se obtuvieron 1706 citas bibliográficas que se seleccionaron de acuerdo a las más adecuadas con este estudio. Para la ordenación de la bibliografía se ha seguido la normativa internacional estandarizada de Vancouver.

3.3. MÉTODO

Para el estudio clinicopatológico en los grupos de pacientes diagnosticados con LPO y LLO, tanto iniciales como finales, se diseñó un protocolo de evaluación clínica y patológica del paciente para la recogida de datos. En este protocolo se registraron edad, raza, sexo, ocupación, historia médica, consumo de tabaco y alcohol. Además se revisaron datos clínicos referentes a las lesiones por LPO o LLO, como tipo de lesiones, localización, extensión, sintomatología, afectación extraoral tipo y número de veces de tratamiento recibido, así como evolución de las lesiones. También se hizo un registro en el protocolo de seguimiento del paciente, con la fecha de diagnóstico inicial, última fecha de visita y la fecha final de evolución.

Se tomaron fotos de las lesiones en momento de diagnóstico final.

3.3.1. Protocolo clinicopatológico inicial.

En protocolo inicial se recoge toda la información de los grupos de pacientes con LPO y LLO, estos datos se obtienen de las historias clínicas. En el caso de ser necesario, en la cita de evolución y revisión del paciente se completaba la información. Las variables demográficas y clínicas usadas en el protocolo inicial fueron:

- a. Edad.

- b. Sexo.
- c. Ocupación
- d. Fecha de diagnóstico inicial.
- e. Tipo de LPO o LLO
- f. Localización
- g. Extensión.
- h. Síntomas.
- i. Localización cutánea u otras mucosas.
- j. Diabetes.
- a. Hepatitis-C.
- b. HTA
- c. Enfermedades autoinmunes.
- d. Consumo de tabaco
- e. Consumo de alcohol habitual (abuso de alcohol, más de 3 unidades día)
- f. Alteración del estado psicoemocional, con tratamiento de psicofármacos.
- g. Factores irritantes.
- h. Recibe tratamiento farmacológico previo para el LPO/ LLO

3.3.2. Protocolo clínicopatológico final

En el protocolo final se recoge los datos de los grupos de pacientes con LPO y LLO, de la cita de evaluación final. En este protocolo se recogen variables demográficas, clínicas y de la exploración oral de la evolución de las lesiones,

Las variables demográficas y clínicas usadas en el protocolo final fueron:

- a. Edad.
- b. Ocupación
- c. Fecha de última visita del paciente.
- d. Fecha de evaluación final.
- e. Tiempo transcurrido desde el diagnóstico.
- f. Intervalo de visitas realizadas por el paciente.
- g. Tipo de lesiones del LPO o LLO
- h. Localización

- i. Extensión.
- j. Síntomas.
- k. Localización cutánea u otras mucosas.
- l. Diabetes.
- m. Hepatitis-C.
- n. HTA
- o. Enfermedades autoinmunes.
- p. Consumo de tabaco
- a. q. Consumo de alcohol habitual (más de 3 unidades día).
- q. Alteración del estado psicoemocional con tratamiento de psicofármacos.
- r. Factores irritantes.
- s. Recibe tratamiento farmacológico-tipo de tratamiento para LPO/ LLO.
- t. Nº de veces aproximado de tratamiento recibido.
- u. Evolución final de las lesiones.
- v. Localización de leucoplasia/ carcinoma.

3.3.3. Definición de las variables demográficas y clínicas.

3.3.3.1. *Protocolo clinicopatológico inicial*

- a. Edad: Edad del paciente en el momento del diagnóstico inicial.
- b. Sexo.
 - Masculino
 - Femenino.
- c. Ocupación: Profesión actual del paciente.
 - Trabajan.
 - Jubilado.
 - Sus Labores
 - Estudiante.
 - Baja (Incapacitado)
 - No contesta.
 - Otros.

- d. Fecha de diagnóstico inicial: Fecha en la que se diagnóstica por primera vez la lesión de LPO / LLO.
- e. Tipo de LPO o LLO.
 - Tipo 1: Reticular: estrías queratósicas en forma de red.
 - Tipo 2: Placa: lesiones queratósicas en placa
 - Tipo 3: Atrófico erosivo; lesiones eritematosas-erosivas-ulceras-ampollas.Sistema de puntuación de Chainani-Wu y cols. (2001)
- f. Localización. Especificando en todas las localizaciones unilateral/bilateral.
 - Mucosa yugal.
 - Encías.
 - Lengua.
 - Mucosa labial.
 - Mucosa palatina.
 - Suelo de boca.
- g. Extensión.
 - Grado 1: lesión única, en una sola localización.
 - Grado 2: Lesión en 2-3 localizaciones.
 - Grado 3: lesión en más de 3 localizaciones. Sistema de puntuación de Bagan-Sebastian y cols. (1992)
- h. Síntomas:
 - Grado 1: Asintomático.
 - Grado 2: Sintomático. (Sintomático si escozor)
- i. Localización cutánea u otras mucosas. Afectación de las lesiones a piel, uña, cuero cabelludo u otras mucosas: SI/ NO
- j. Diabetes. SI/ NO
- k. Hepatitis-C. SI/ NO
- l. HTA. SI/ NO
- m. Enfermedades autoinmunes.SI/ NO
- n. Consumo de tabaco. SI/ NO
- o. Consumo de alcohol habitual (abuso de alcohol ≥ 3 uniddes dia). SI/ NO (Rehm y cols.2004).

- p. Alteración del estado psicoemocional, con tratamiento de psicofármacos: Depresión, ansiedad, estrés, en tratamiento con antidepresivos, ansiolíticos: SI/ NO
- q. Factores irritantes. Obturaciones desbordantes-aristas dientes-prótesis removibles-cálculo: SI/ NO.
- r. Recibe tratamiento farmacológico previo para el LPO/ LLO. Paciente ha recibido tratamiento para las lesiones previamente.
 - Tipo1: corticoide tópico.
 - Tipo 2: corticoide sistémico.
 - Tipo 3: inmunosupresor tópico.
 - Tipo 4: Inmunosupresor sistémico.
 - Tipo 5: antifúngico.
 - Tipo 6: no recibe.

3.3.3.2. *Protocolo clinicopatológico final.*

- a. Edad: Edad del paciente en el momento del diagnóstico final.
- b. Ocupación: Profesión actual del paciente.
 - Trabajan.
 - Jubilado.
 - SL
 - Estudiante.
 - Baja (Incapacitado)
 - No contesta.
 - Otros.
- c. Fecha de última visita. Fecha en la que acude el paciente por última vez a revisión
- d. Fecha de evaluación final. Fecha en la que se examina el paciente para valorar su evolución.
- e. Tiempo transcurrido desde el diagnóstico. Tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico inicial hasta la fecha de evaluación final.

- f. Intervalo de visitas realizadas por el paciente. Intervalos de revisiones que hace el paciente para valoración de sus lesiones orales desde el diagnóstico inicial hasta la revisión final.
- Intervalo 1: 1 vez
 - Intervalo 2: 2 veces
 - Intervalo 3: 3 veces
 - Intervalo 4: 4 veces
 - Intervalo 5: > 4 veces
 - Intervalo 6: No acude nunca desde el diagnóstico inicial.
- g. Tipo de LPO o LLO.
- Tipo 1: Reticular: estrías queratósicas en forma de red.
 - Tipo 2: Placa: lesiones queratósicas en placa
 - Tipo 3: Atrófico erosivo; lesiones eritematosas-erosivas-ulceras-ampollas.
- Sistema de puntuación de Chainani-Wu y cols. (2001)
- h. Localización. Especificando en todas las localizacion unilateral/bilateral.
- Mucosa yugal.
 - Encías.
 - Lengua.
 - Mucosa labial.
 - Mucosa palatina.
 - Suelo de boca
- i. Extensión.
- Grado 1: lesión única, en una sola localización.
 - Grado 2: Lesión en 2-3 localizaciones.
 - Grado 3: lesión en más de 3 localizaciones. Sistema de puntuación de Bagan-Sebastian y cols. (1992)
- k. Síntomas:
- Grado 1: Asintomático.
 - Grado 2: Sintomático. Si escozor.
- l. Localización cutánea u otras mucosas. Afectación de las lesiones a piel, uña, cuero cabelludo u otras mucosas: SI/ NO

- m. Especificando en todas las localizacion unilateral/bilateral.
- n. Diabetes. SI/ NO
- o. Hepatitis-C. SI/ NO
- p. HTA. SI/ NO
- q. Enfermedades autoinmunes. SI/ NO
- r. Consumo de tabaco. SI/ NO
- s. Consumo de alcohol habitual (abuso de alcohol ≥ 3 uniddes dia). SI/ NO
(Rehm y cols.2004)
- t. Alteración del estado psicoemocional, con tratamiento de psicofármacos:
Depresión, ansiedad, estrés, en tratamiento con antidepresivos, ansiolíticos: SI/
NO
- u. Factores irritantes. Obturaciones desbordantes-aristas dientes-prótesis
removibles-cálculo: SI/ NO.
- v. Recibe tratamiento farmacológico para el LPO/ LLO.
- w. Tipo de tratamientos/os recibidos para las lesiones desde la fecha de
diagnóstico inicial.
 - Tipo1: corticoide tópico.
 - Tipo 2: corticoide sistémico.
 - Tipo 3: inmunosupresor tópico.
 - Tipo 4: Inmunosupresor sistémico.
 - Tipo 5: antifúngico.
 - Tipo 6: no recibe.
- x. Nº de veces de tratamiento recibido. Número de veces que ha recibido
tratamiento desde el diagnóstico inicial registrado en la historia, tratado
cuando presenta lesiones atrófico erosivas o si se ha autotratado.
- y. Evolución final de las lesiones.
 - Grupo1: desaparece la lesión.
 - Grupo 2: estacionario mismo tipo de LPO/LLO.
 - Grupo 3: evolución a otro tipo de liquen.
 - Grupo 4: evolución a leucoplasia.
 - Grupo 5: evolución a carcinoma.

- Grupo 6: mismo tipo de liquen inicial pero más extendido.
 - Grupo 7: evoluciona a otra lesión.
 - Misma localización de lesión inicial LPO/LLO
- z. Localización de leucoplasia/carcinoma. Misma/Distinta localización de lesión inicial LPO/LLO

Las lesiones a las que evolucionan las lesiones iniciales de LPO/LLO, del (grupo 4,5 y 7), fueron biopsiadas en el departamento de Medicina oral y enviadas para estudio histopatológico y confirmación de diagnóstico final.

3.3.4. Iconografías del diagnóstico final.

3.3.4.1. Lesiones Orales



Figura 7. Liquen plano oral reticular. Mucosa yugal bilateral.



Figura 8. Liquen plano oral atrófico erosivo con gingivitis descamativa.



Figura 9. Liquen plano oral en placa. Mucosa yugal.



Figura 10. Lesión Liquenoide oral atrófico erosiva en mucosa yugal unilateral.



Figura 11. Lique plano oral atrófico erosivo en lengua con lesiones reticulares



Figura 12. Liquen plano oral reticular en mucosa labial externa inferior.

3.3.4.2. Lesiones Cutáneas



Figura 13. Liquen plano con atrofia ungueal.



Figura 14. Pápulas en muñeca por Liquen plano.

The background of the page is a light gray, semi-transparent image of a coral reef structure, showing various branching and porous coral formations.

4. RESULTADOS

4.1. GRUPOS DE ESTUDIO

De las historias clínicas revisadas se consiguió un total de 91 pacientes que fueron divididos en dos grupos uno de 61 pacientes con liquen plano oral (LPO) y otro de 30 pacientes con lesiones liquenoides orales (LLO).

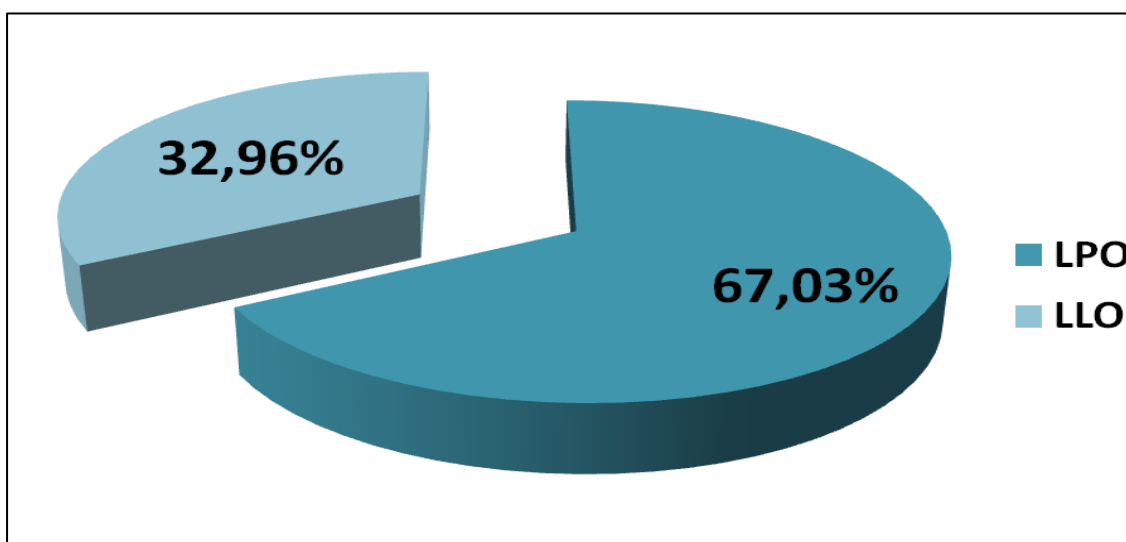


Gráfico 1. Distribución de los grupos de estudio (Elaboración Propia).

De los 30 pacientes LLO:

- El 50% (n=15) no cumplían criterios histopatológicos, las lesiones eran típicas clínicamente y compatibles histopatológicamente con LPO.
- El 33,3% (n=10) no cumplían criterios clínicos, las lesiones eran típicas histopatológicamente y compatibles clínicamente con LPO.
- El 20% (n=6) no cumplían criterios ni clínicos ni histopatológicos, eran compatibles clínica e histopatológicamente con LPO.

4.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS INICIALES.

4.2.1. Distribución por edades.

4.2.1.1. Rango de edades inicial en LPO y LLO.

EDAD (años)		≤55	56-65	≥66
LPO	Frec	16	24	21
	%	26,2	39,3	34,4
LLO	Frec	13	8	9
	%	43,3	26,7	30

Tabla 1. Edad de la muestra inicial.

El rango de edad mayoritario en el grupo inicial del LPO, fue del 39,3% (n=24) para los de entre 56 y 65 años, seguido de un 34,4% (n=21) para los de 66 años o mayores y el porcentaje minoritario fue del 26,6% (n=16) para los menores o igual a 55 años.

El rango de edad mayoritario en el grupo inicial del LLO, fue del 43,3% (n=13) para los menores o iguales a 55 años, seguido de un 26,7% (n=8) años para el rango de edad de entre 56 y 65 años y el porcentaje minoritario fue del 30% (n=9) para los de 66 años o mayores.

4.2.1.2 Media de edad de muestra inicial en LPO y LLO.

Edad (años)	N	Media (de)	Mínimo	Máximo
LPO	61	60,08 (11,320)	18,00	85,00
LLO	30	56,67 (13,795)	20	73

Tabla 2. Media de edad muestra inicial.

La media de edad en el grupo inicial de LPO fue de 60.08 (± 11.320) años, siendo el paciente más joven de 18 años y el más mayor de 85 años.

En el grupo inicial de LLO la media de edad fue de 56.67 años (± 13.795) el paciente más joven tenía 20 años y el de mayor edad 73 años. Los grupos de estudio iniciales, fueron similares en edad.

4.2.2. Distribución por sexo.

Sexo		Femenino	Masculino	Total
LPO	Frec	50	11	61
	%	82	18	100
LLO	Frec	22	8	30
	%	73,3	26,7	100

Tabla 3. Distribución por sexo

El grupo inicial de pacientes con LPO estaba formado por 50 mujeres (82%) y 11 hombres (18%), mientras que en el grupo inicial de pacientes con LLO lo originaban 22 mujeres (73.3%) y 8 hombres (26.7%). Ambos grupos iniciales fueron equivalentes en género, existiendo una mayor frecuencia del sexo femenino.

4.2.3. Ocupación actual.

Ocupación Actual-Inicial		Trabaja	Jubilado	SL	Estudiante	Baja	Paro	NC	Otro	Total
LPO	Frec	19	9	30	1	0	0	2	0	61
	%	31,1	14,8	49,2	1,6	0	0	3,3	0	100
LLO	Frec	13	6	10	1	0	0	0	0	30
	%	43,3	20	33,3	3,3	0	0	0	0	100

Tabla 4. Ocupación actual inicial.

En la muestra inicial de pacientes con LPO el 49.2% (n=30) de los pacientes tenían una ocupación como ama de casa, un 31,1% (n=19) estaban trabajando, un 14.8% (n=9) eran jubilados, un 1.6 % (n=1) estudiaban y un 3.3% (n=2) no contestaron.

En la muestra inicial de pacientes con LLO el 43.3% (n=13) estaban trabajando, un 33.3% (n=10) eran ama de casa, un 20% (n=6) eran jubilados y un 3.3% (n=1) estaban estudiando.

4.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS INICIALES.

4.3.1. Fecha de la primera visita.

Acude 1º vez		≤1995	96-2000	01-05	≥06	Total
LPO	Frec	10	11	21	19	61
	%	16,5	18,0	34,4	31,1	100
LLO	Frec	1	9	10	10	30
	%	3,3	30	33,3	33,3	100

Tabla 5. Fecha de la primera visita.

Los pacientes que acudieron por primera vez en el grupo inicial de LPO, fue de 10 pacientes (16.5%) antes o en el mismo año 1995, 11 pacientes (18%) entre los años 1996 y 2000, 21 pacientes (34.4%) entre los años 2001 y 2005, y 19 pacientes (31.1%) en el mismo año 2006 o posterior.

En el grupo inicial LLO, los pacientes que acudieron por primera vez fue de 1 paciente (3.3%) antes o en el año 1995, 9 pacientes (30%) entre los años 1996 y 2000, 10 pacientes (33.3%) entre los años 2001 y 2005, y 10 pacientes (33.3%) en el mismo año 2006 o posterior.

4.3.2. Tipo de lesiones iniciales.

Tipo de lesión-Inicial		Reticular	Placa	Atrófico Erosivo	Total
LPO	Frec	9	4	48	61
	%	14,8	6,6	78,7	100
LLO	Frec	6	3	21	30
	%	20	10	70	100

Tabla 6. Tipo de lesiones iniciales.

En el grupo inicial LPO, 48 pacientes (78.7%) presentaron lesiones atrófico-erosivas, 9 pacientes (14.8) presentaron lesiones reticulares, y 4 pacientes (6.6%) lesiones en placa.

En el grupo inicial de LLO, 21 pacientes (70%) presentaron lesiones atrófico-erosivas, 6 pacientes (20%) presentaron lesiones reticulares, y 3 pacientes (10%) lesiones en placa. En ambos grupos la mayoría de los pacientes presentaron formas clínicas atrófico-erosivas.

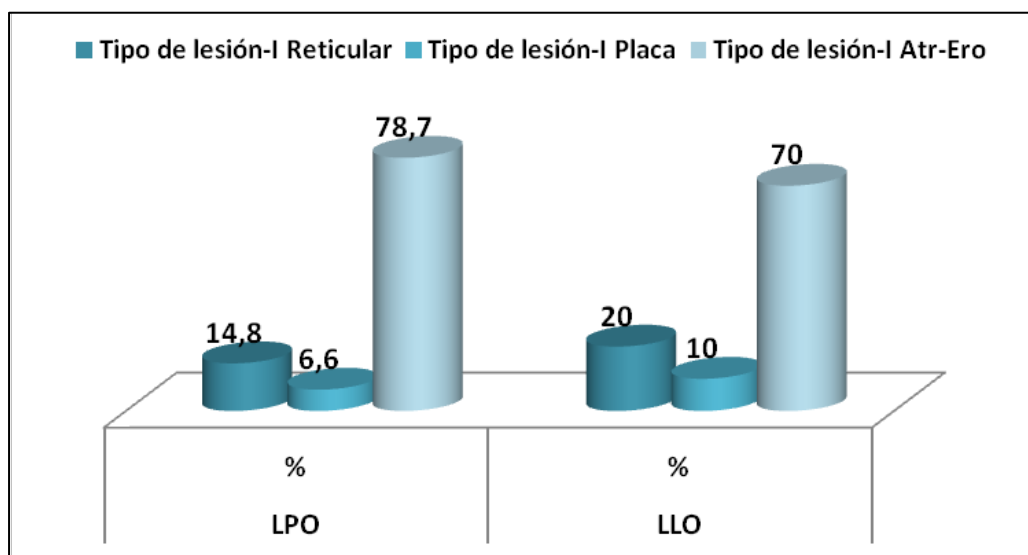


Gráfico 2. Distribución de las lesiones iniciales (Elaboración Propia).

4.3.3. Localización inicial de las lesiones.

4.3.3.1. Grupo inicial LPO.

Localizaci Lesión I		MY bilateral	Encía bilateral	Paladar bilateral	Lengua bilateral	MY+Encía bilateral	Encía bilateral y otras Loc.	MY- bilateral y otras Loc.	Total
LPO	Frec	14	8	1	3	8	5	22	61
	%	23,0	13,1	1,6	4,9	13,1	8,2	36,1	100

Tabla 7. Localización inicial de las lesiones en LPO.

La localización más frecuente de las lesiones iniciales en el grupo LPO, fue de 36.1% (n=22) en mucosa yugal bilateral más otras localizaciones que no fueran encía, seguida de un 23% (n=14) de lesiones exclusivamente localizadas en mucosa yugal bilateral, un 13.1% (n=8) de lesiones localizadas en encía de forma bilateral, un 13.1% (n=8) en mucosa yugal junto con encía ambas bilaterales, un 8.2% (n=5) en encía bilateral y

otras localizaciones, un 4.9% (n=3) en lengua bilateral y un 1.5 % (n=1) en paladar bilateral.

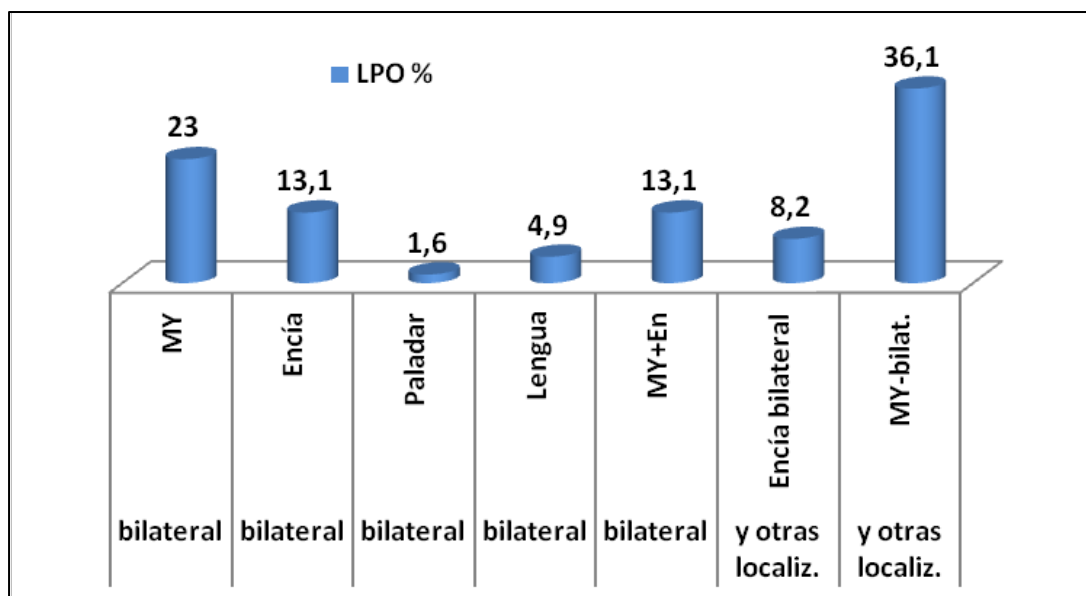


Gráfico 3: Localización inicial de las lesiones de LPO.

4.3.3.2. Grupo inicial LLO.

Localización		MY. BIL	Encía BIL.	Leng BIL	Labio BIL	MY. UNI	MY BIL+ otras Loc	MY UNI+ otras Loc	MY+ Encía BIL	MY+ Encía UNI	Total
LLO	Frec	5	6	1	1	7	4	2	2	2	30
	%	16,7	20	3,3	3,3	23,3	13,3	6,7	6,7	6,7	100

Tabla 8. Localización inicial de las lesiones en LLO.

La localización más frecuente de las lesiones iniciales en el grupo LLO, fue de 23.3% (n=7) en mucosa yugal unilateral, seguida de un 20% (n=6) de lesiones localizadas en encía bilateral, un 16.7% (n=5) de lesiones localizadas en mucosa yugal bilateral, un 13.3% (n=4) de las lesiones en mucosa yugal bilateral y otras localizaciones, un 6.7% (n=2) de las lesiones en mucosa yugal unilateral y otras localizaciones, un 6.7% (n=2) en mucosa yugal y encía bilateral, un 6.7% (n=2) en mucosa yugal y encía unilateral, y un 3,3% (n=1) respectivamente para labio y lengua bilateral.

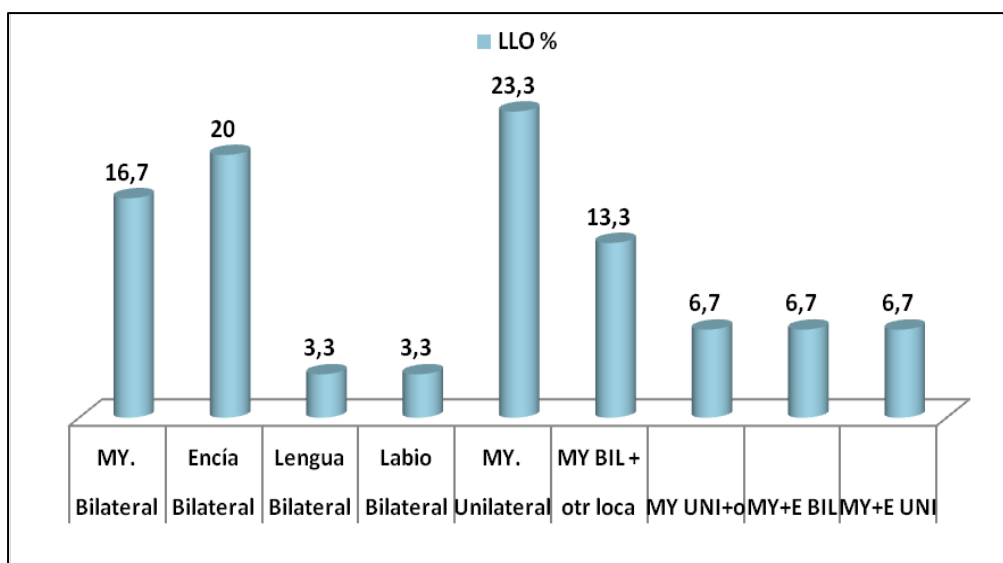


Gráfico 4: Localización inicial de las lesiones de LLO

4.3.4. Extensión inicial de las lesiones.

Localización Inicial		1	2-3	>3	Total
LPO	Frec	3	28	30	61
	%	4,9	45,9	49,2	100
LLO	Frec	4	20	6	30
	%	13,3	66,7	20	100

Tabla 9. Extensión inicial de las lesiones.

La extensión inicial de las lesiones en el grupo de LPO se encontró un 49.2% (n=30) en más de tres localizaciones, seguida de un 45.9% (n=28) entre 2-3 localizaciones y solo un 4.9% (n=3) de una única localización.

La extensión inicial de las lesiones en el grupo LLO se apreció un 66.7% (n=20) entre 2-3 localizaciones, seguida de un 20% (n=6) en más de 3 localizaciones y solo un 13.3% (n=4) con una única localización.

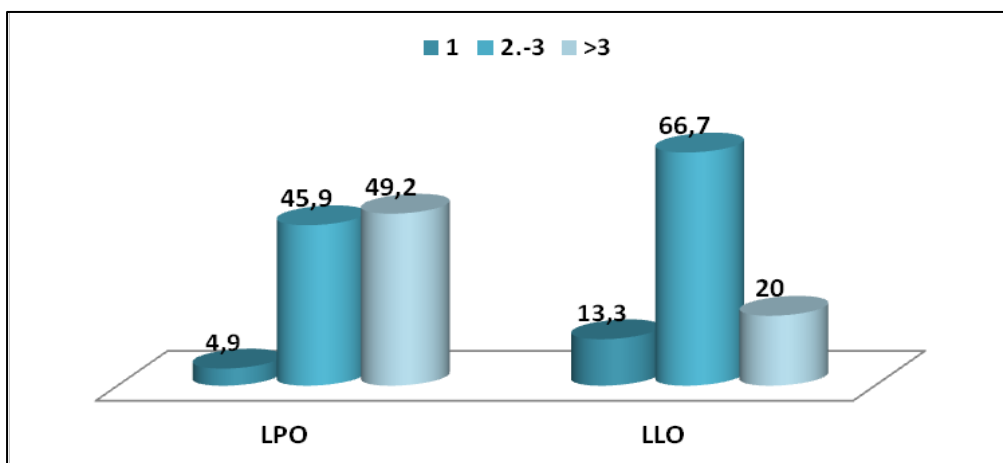


Gráfico 5: Grado de extensión de las lesiones (elaboración propia).

4.3.5. Síntomas iniciales.

Síntomas iniciales		NO	SI	Total
LPO	Frec	10	51	61
	%	16,4	83,6	100
LLO	Frec	7	23	30
	%	23,3	76,7	100

Tabla 10. Síntomas iniciales.

Un 83.6% (n=51) de pacientes en el grupo inicial de LPO presentaba sintomatología de escozor, mientras que un 10% (n=16.4) no tenía síntomas.

En el grupo inicial de LLO, un 76.7% (n=23) de los pacientes presentaban síntomas, y un 23.3% (n=7) no presentaban.

En ambos grupos los pacientes mayoritariamente presentaban síntomas.

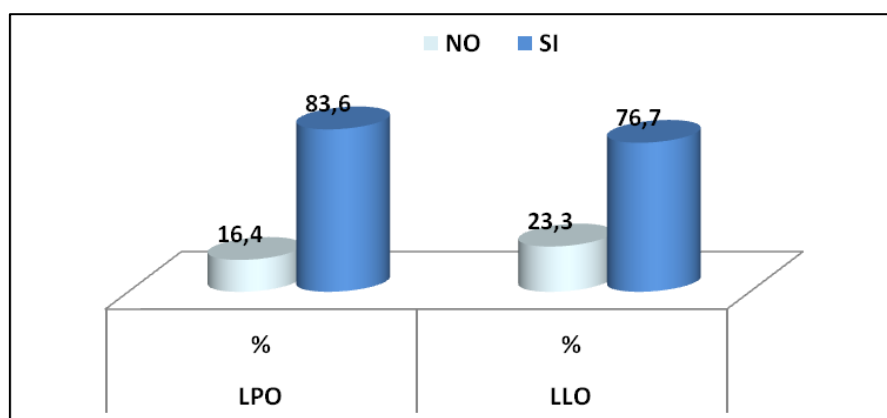


Gráfico 6: Síntomas iniciales en ambos grupos (elaboración propia).

4.3.6 Afectación inicial cutánea, y/o a otras mucosas.

Afecta cutánea Otras mucosas-Inicial		NO	SI	Total
LPO	Frec	49	12	61
	%	80,3	19,7	100
LLO	Frec	28	2	30
	%	93,3	6,7	100

Tabla 11. Afectación inicial, cutánea y/u a otras mucosas.

Un 19.7%, (n=12) de los pacientes del grupo inicial de LPO, presentaban afectación en piel u otras mucosas, y un 80.3% (n=49) no presentaron.

En el grupo inicial de pacientes con LLO, no presentaron lesiones extraorales un 93.3 % (n=28) y solo un 6.7% (n=2) presentaron lesiones en piel u otras mucosas. La afectación a piel y mucosas extraorales fue poco frecuente en ambos grupos.

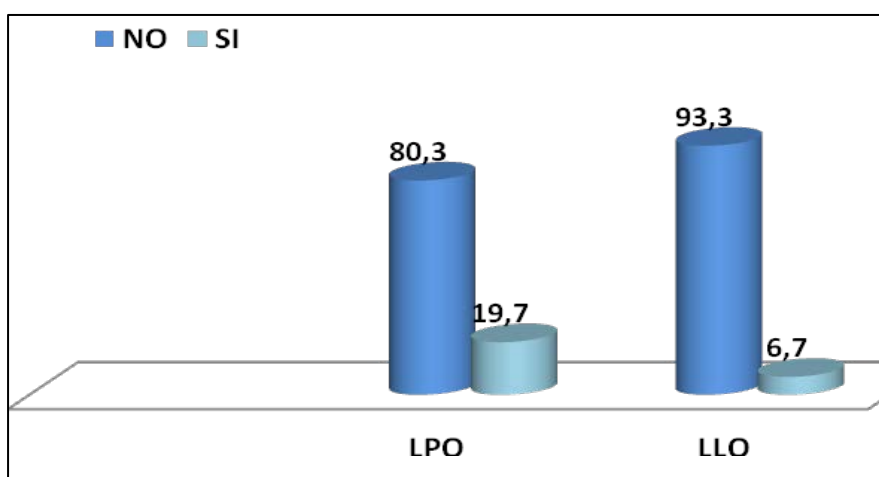


Gráfico 7: Afectación a piel y/o mucosas inicial en ambos grupos (elaboración propia).

4.4. FACTORES EXÓGENOS INICIALES.

4.4.1. Diabetes inicial.

Diabetes-Inicial		NO	SI	Total
LPO	Frec	59	2	61
	%	96,7	3,3	100
LLO	Frec	27	3	30
	%	90	10	100

Tabla 12. Diabetes inicial.

En el grupo inicial de pacientes con LPO, solo había dos pacientes con diabetes (3.3%) y 59 no presentaron diabetes (96.7%).

En el grupo inicial de pacientes con LLO, solo existen 3 casos (10%) de diabéticos y 27 (90%) que no los son. En ambos grupos iniciales existen pocos pacientes diabéticos.

4.4.2. Hepatitis-C inicial.

Hepatitis-C-Inicial		NO	SI	Total
LPO	Frec	52	9	61
	%	85,2	14,8	100
LLO	Frec	28	2	30
	%	93,3	6,7	100

Tabla 13. Hepatitis-C inicial.

En el grupo inicial de 61 pacientes con LPO, se presentaron 9 pacientes (14.8%) con hepatitis-C, y 52 casos (85.2%) que no la presentaban.

En el grupo inicial de 30 pacientes con LLO, se encontraron 2 casos (6.7%) de hepatitis-C y 28 sin hepatitis-C (93.3%).

4.4.3. HTA inicial.

HTA Inicial		NO	SI	Total
LPO	Frec	46	15	61
	%	75,4	24,6	100
LLO	Frec	22	8	30
	%	73,3	26,7	100

Tabla 14. HTA inicial.

En el grupo inicial de 61 pacientes con LPO, se presentaron 15 pacientes (24.5%) con HTA, y 46 casos (75.4%) no hipertensos. En el grupo inicial de 30 pacientes con LLO, se encontraron 8 pacientes (26.7%) hipertensos y 22 sin hipertensión (73.3%).

4.4.4. Enfermedades autoinmunes iniciales.

Enfermedades Autoinmunes-Inicial		NO	SI	Total
LPO	Frec	53	8	61
	%	86,9	13,1	100
LLO	Frec	26	4	30
	%	86,7	13,3	100

Tabla 15. Enfermedades autoinmunes iniciales.

En el grupo inicial de pacientes con LPO, se encontraron 53 pacientes (86.9%) sin enfermedades autoinmunes, y 8 pacientes (13.1%) con enfermedades autoinmunes (7 pacientes con artritis reumatoide y 1 con Síndrome de Sjögren).

En el grupo inicial de pacientes con LLO, se encontraron 26 pacientes (86,7%) sin enfermedades autoinmunes, y 4 pacientes (13,3%) con enfermedades autoinmunes (2 pacientes con Artritis reumatoide y 2 con psoriasis).

4.4.5. Consumo de tabaco inicial

Consumo de Tabaco-Inicial		NO	SI	Total
LPO	Frec	49	12	61
	%	80,3	19,7	100
LLO	Frec	26	4	30
	%	86,7	13,3	100

Tabla 16. Consumo de tabaco inicial.

En la muestra del grupo inicial de pacientes con LPO, solo 12 pacientes fumaban (19.7%) frente a 49 (80.3%) que no fuman.

En el grupo inicial de pacientes con LLO solo 4 pacientes fumaban (13.3%) frente a 26 (86.75%) que no fumaban.

En ambos grupos iniciales la mayoría de los pacientes eran no fumadores.

4.4.6. Consumo habitual de alcohol inicial (Abuso de alcohol más de 3 unidades día).

Consumo Habitual alcohol-I		NO	SI	Total
LPO	Frec	58	3	61
	%	95,1	4,9	100
LLO	Frec	29	1	30
	%	96,7	3,3	100

Tabla 17. Consumo habitual de alcohol Inicial.

Respecto al consumo abusivo de alcohol, en ambos grupos iniciales los pacientes mayoritariamente consumían menos de 3 unidades de alcohol al día, solo se hallaron 3 pacientes consumidores (4,9%) en el grupo del LPO y 1 paciente (3,3%) en el grupo inicial de LLO.

4.4.7. Alteración del estado psicoemocional, con tratamientos de psicofármacos. Inicial.

Alteración Psicoemocional-I		NO	SI	Total
LPO	Frec	26	35	61
	%	42,6	57,4	100
LLO	Frec	19	11	30
	%	63,3	36,7	100

Tabla 18. Alteración estado psicoemocional inicial.

Los pacientes encontrados en el grupo inicial de LPO, con alteraciones del estado psicoemocional fue de 35 pacientes (57.4%) frente a 26 (42.6%) que no las presentaron.

En el grupo de pacientes iniciales con LLO, se encontraron 11 pacientes (36.7%) con alteración psicoemocional y 19 que no presentaban (63.3%).

4.4.8. Presencia de factores irritantes locales, iniciales.

Presencia Irritantes-Iniciales		NO	SI	Total
LPO	Frec	45	16	61
	%	73,8	26,2	100
LLO	Frec	21	9	30
	%	70	30	100

Tabla 19. Presencia de factores irritantes locales iniciales.

La presencia de factores irritantes locales en el grupo inicial de pacientes con LPO fue de un 26.2% (n=16), siendo en el grupo inicial de los pacientes con LLO del 30% (n=9). En ambos grupos existe poca presencia de irritantes locales tales como obturaciones desbordantes, aristas de dientes, prótesis removible o cálculo.

4.4.9. Tratamiento farmacológico recibido previamente al diagnóstico inicial.

Tratamiento		Cortic Tópico	Corti. Sistem	Cortic+ AF Tópico	Corti S+T	Inmun Tópico	Inmun Sist	Anti Fungic Tópico	No Recibe	Total
LPO	Frec	9	1	0	1	1	1	2	47	61
	%	14,8	1,6	0	1,6	1,6	1,6	3,3	77,0	100
LLO	Frec	1	0	2	0	0	0	2	25	30
	%	3,3	0	6,7	0	0	0	6,7	83,3	100

Tabla 20. Tratamiento previo recibido al diagnóstico inicial.

En el grupo inicial del LPO, de los 61 pacientes, 47 no habían recibido ningún tratamiento previo al diagnóstico (77%), 9 habían recibido corticoide tópico (14.8%), 1 paciente (1.6%) corticoide sistémico, 1 corticoide tópico (1.6%) y sistémico, 1 inmunosupresor tópico (1.6%), 1 inmunosupresor sistémico (1.6%) y 2 pacientes (3.3%) antifúngico tópico.

En el grupo inicial del LLO, de los 30 pacientes, 25 no habían recibido ningún tratamiento previo al diagnóstico (83.3%), 2 habían recibido corticoide tópico junto con antifúngico tópico (6.7%), 2 pacientes antifúngico tópico (3.3%) y 1 paciente (3.3%) había recibido corticoide tópico.

4.5. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS FINALES.

4.5.1. Distribución por edades.

4.5.1.1. Rango de edades final en LPO y LLO.

EDAD (años)		≤55	56-65	≥66
LPO	Frec	8	20	33
	%	13,1	32,8	54,1
LLO	Frec	10	6	14
	%	33,3	20	46,7

Tabla 21. Edad de la muestra final.

El rango de edad mayoritario en el grupo final del LPO, fue del 54.1% (n=33) para los de 66 años o mayores, seguido de un 32.8% (n=20) para los de entre 56 y 65 años y el porcentaje minoritario fue del 13.1% (n=8) para los menores o igual a 55 años.

El rango de edad mayoritario en el grupo final del LLO, fue del 33.3% (n=10) para los menores o iguales a 55 años, seguido de un 46.7% (n=14) para los de 66 años o mayores, y el porcentaje minoritario fue del 20% (n=6) para el rango de edad de entre 56 y 65 años.

4.5.1.2 Media de edad de muestra final en LPO y LLO.

Edad (años)	N	Media (de)	Mínimo	Máximo
LPO	61	66,72 (11,549)	19,00	85,00
LLO	30	62,37 (13,087)	29,00	82,00

Tabla 22. Edad de la muestra

La media de edad en el grupo final de LPO es de 66.72 años (± 11.549) años, siendo el paciente más joven de 19 años y el más mayor de 85.

La media de edad en el grupo inicial de LLO es de 62.37años (± 13.087), siendo el paciente más joven de 29 y el más mayor de 82.

Los grupos de estudio finales, fueron similares en la media de edad.

4.5.2. Ocupación actual.

Ocupación Actual-F		Trabajan	Jubilado	SL	Estudian	Baja	Paro	NC	Otros	Total
LPO	Frec	10	18	31	1	0	1	0	0	61
	%	16,4	29,5	50,8	1,6	0	1,6	0	0	100
LLO	Frec	8	9	11	0	1	0	1	0	30
	%	26,7	30	36,7	0	3,3	0	3,3	0	100

Tabla 23. Ocupación actual final.

En la muestra final de pacientes con LPO el 50.8% (n=31) de los pacientes tenían una ocupación como ama de casa, un 29.5% (n=18) eran jubilados, un 16.4% (n=10)

estaban trabajando, un 1.6 % (n=1) se encontraban estudiando y un 1.6 % (n=1) estaba en paro.

En la muestra final de pacientes con LLO un 36.7% (n=11) eran ama de casa, el 30% (n=9) eran jubilados, un 26.7% (n=8) estaban trabajando, un 3.3% (n=1) estaban de baja y un 3.3% (n=1) no contestaron.

4.6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS FINALES.

4.6.1. Fecha de la última visita.

Acude última vez		≤1995	96-2000	01-05	≥06	Total
LPO	Frec	3	5	18	35	61
	%	4,9	8,2	29,5	57,4	100
LLO	Frec	0	4	8	18	30
	%	0	13,3	26,7	60	100

Tabla 24. Fecha de la última visita.

En el grupo final de pacientes con LPO, el 57.4% (n=35) habían sido revisados por última vez en el servicio de Medicina Oral de la Facultad de Odontología de la UCM después del año 2006, el 29.5% (n=18) habían sido revisados entre los años 2001-2005, el 8.2% (n=5) fueron revisados entre los años 1996-2000, y el 4.9% (n=3) en el año 1995 y años anteriores.

En el grupo final de pacientes con LLO, el 60% (n=18) habían sido revisados por última vez en el servicio de medicina oral de la facultad de odontología de la UCM después del año 2006, el 26.7% (n=8) habían sido revisados entre los años 2001-2005, el 13.3% (n=4) fueron revisados entre los años 1996-2000, y ninguno en el año 1995 y años anteriores.

4.6.2. Fecha de la evaluación final.

Entre Marzo de 2008 y Diciembre del 2009, fue el periodo de tiempo en el que se hizo la evaluación final en el grupo de pacientes con LPO, de este grupo, el máximo número de pacientes (n=15) fue evaluado en Junio del 2008.

Entre Marzo de 2008 y Diciembre del 2009, fue el periodo de tiempo en el que se hizo la evaluación final en el grupo de pacientes con LLO, de este grupo, el máximo número de pacientes (n=7) fue evaluado en Junio del 2008.

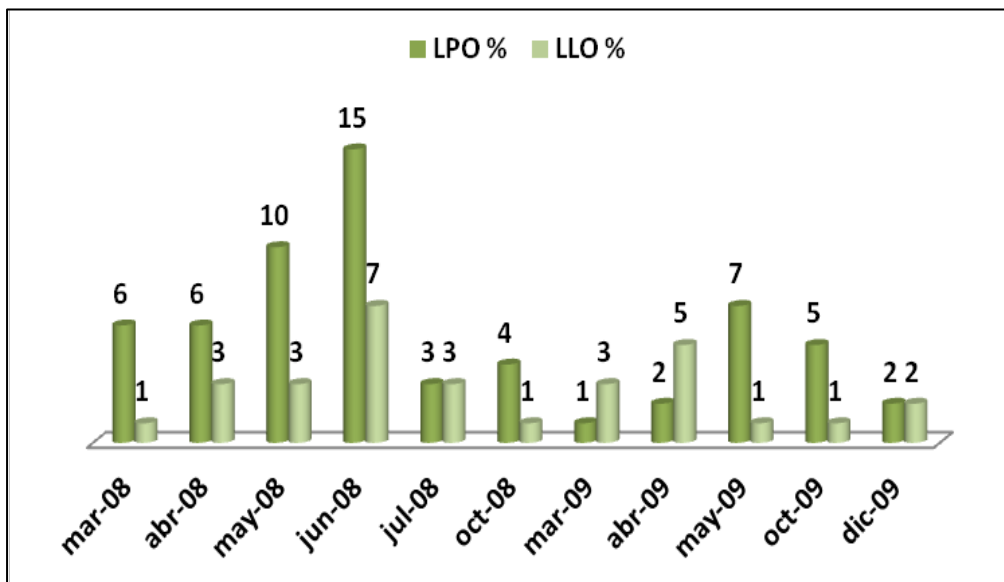


Gráfico 8: Distribución en ambos grupos por fecha de evaluación final (elaboración propia).

4.6.3. Tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial.

Tiempo transcurrido (años)	N	Media (de)	Mínimo	Máximo
LPO	61	6,39 (5,327)	0	23
LLO	30	5,70 (4,504)	0	20

Tabla 25. Tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial.

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial hasta la fecha de evaluación en el grupo final de LPO, tuvo una media de 6.39 años (± 5.327), existiendo un mínimo de tiempo transcurrido menor a un año (siempre mayor a seis meses), y el máximo tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial fue de 23 años.

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial hasta la fecha de evaluación en el grupo final de LLO, tuvo una media de 5.70 años (± 4.504), existiendo un mínimo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico menor a un año (siempre mayor a seis meses), y el máximo tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial fue de 20 años.

4.6.4. Intervalo de visitas realizadas por el paciente.

Intervalo de visitas		1	2	3	4	>4	No acude	Total
LPO	Frec	15	6	10	7	22	1	61
	%	24,6	9,8	16,4	11,5	36,1	1,6	100
LLO	Frec	12	5	2	2	9	0	30
	%	40	16,7	6,7	6,7	30	0	100

Tabla 26. Intervalo de visitas realizadas por el paciente.

El intervalo de visitas de mayor frecuencia, en el grupo final de pacientes con LPO fue del 36.1% (n=22) que fue mayor a cuatro veces desde el diagnóstico inicial, mientras que en el grupo final de pacientes con LLO el 40% (n=12) la frecuencia de visitas desde el primer diagnóstico fue de solo una vez.

4.6.5. Tipo de lesiones finales.

Tipo de lesiones finales		Desaparece	Reticular	Placa	Atrófico Erosivo	Total
LPO	Frec	11	5	4	41	61
	%	18	8,2	6,6	67,2	100
LLO	Frec	5	4	3	18	30
	%	16,7	13,3	10	60	100

Tabla 27. Tipo de lesiones finales.

En el grupo de 61 pacientes con LPO, el tipo de lesiones finales que se encontraron fue un 67.2% (n=41) para las formas atrófico-erosivas, el 8.2% (n=5) para las reticulares, un 6.6% (n=4) para las formas en placa, y en un 18% (n=11) de los paciente las lesiones habían desaparecido.

En el grupo final de 30 pacientes con LLO, el tipo de lesiones finales que se encontraron fue un 60% (n=18) en las formas clínicas atrófico-erosivas, 13.3% (n=4) para las reticulares, un 10% (n=3) para las formas en placa, y en un 16.7% (n=5) de los pacientes, las lesiones habían desaparecido.

En ambos grupos la mayoría de los pacientes presentaron formas clínicas atrófico-erosivas.

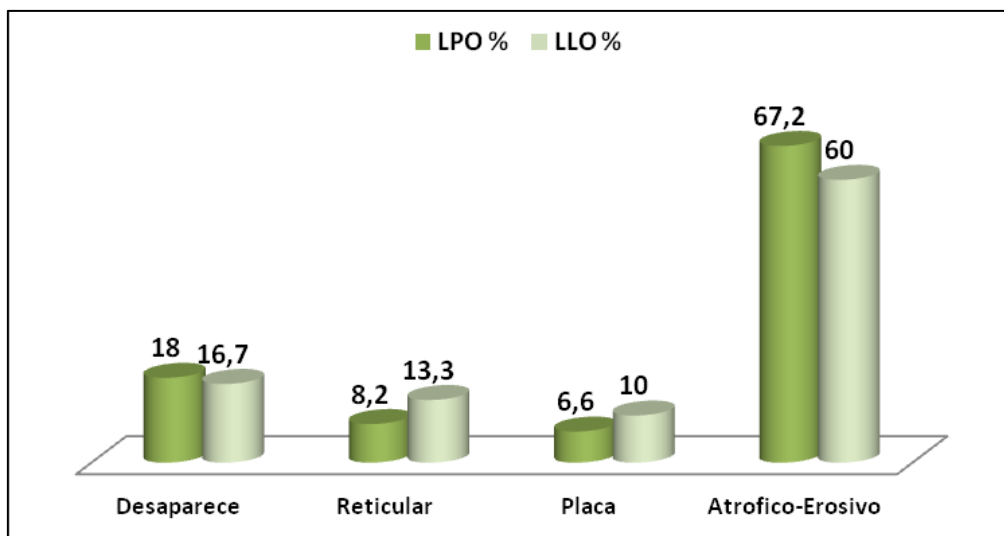


Gráfico 9: Tipo de lesiones finales en ambos grupos (elaboración propia).

4.6.6. Localización final de las lesiones.

4.6.6.1. Grupo final LPO.

Localización Final-lesión		Desa- parece	MY. BIL	Encía BIL.	Palad BIL	Lengu BIL	MY+ Encía BIL	Enc BIL+ Otras Loc	MY BIL+o Loc	Total
LPO	Frec	11	10	5	0	2	4	7	22	61
	%	18	16,4	8,2	0	3,3	6,6	11,5	36	100

Tabla 28. Localización final de las lesiones en LPO.

La localización final más frecuente de las lesiones en el grupo LPO, fue del 36% (n=22) en mucosa yugal bilateral más otras localizaciones que no fuera encía, seguida de un 16.4% (n=10) de lesiones exclusivamente localizadas en mucosa yugal bilateral, un 11.5% (n=7) de lesiones localizadas en encía bilateral y otras localizaciones, un 8.2% (n=5) en encía de forma bilateral, un 6.6% (n=4) en mucosa yugal junto con encía ambas bilaterales, un 3.3 (n=2) en lengua bilateral, y en un 18% (n=11) de los pacientes las lesiones remitieron.

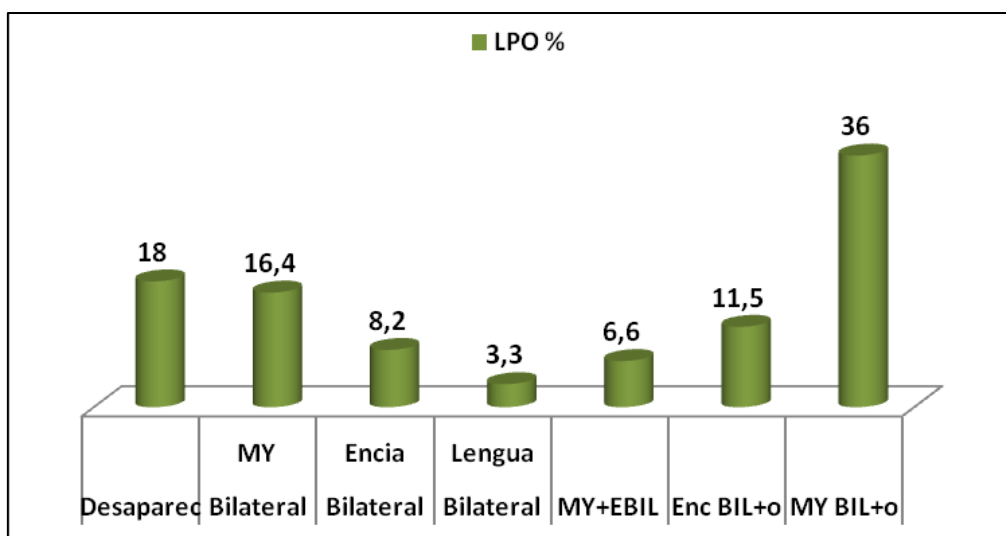


Gráfico 10: Localización final de las lesiones en LPO (elaboración propia).

4.6.6.2. Grupo final LLO.

Localización Final lesión		Desa parec	MY. BIL	Encía BIL.	Leng BIL	Labi BIL	MY. UNI	MY+ Encía BIL	Encía BIL+ Ot L	MY BIL+ Ot L	MY UNI+ Ot L	Total
LLO	Frec	5	5	5	2	1	2	2	1	6	1	30
	%	16,7	16,7	16,7	6,7	3,3	6,7	6,7	3,3	20	3,3	100

Tabla 29. Localización final de las lesiones en LLO

La localización final más frecuente de las lesiones en el grupo LLO, fue del 20% (n=6) en mucosa yugal bilateral más otras localizaciones que no fuera encía, seguida de un 16.7% (n=5) de lesión es exclusivamente localizadas en mucosa yugal bilateral, un 16.7% (n=5) de lesiones localizadas en encía bilateral, un 6.7% (n=2) en lengua de forma bilateral, un 6.7% (n=2) en mucosa yugal unilateral, un 6.7 (n=2) en mucosa yugal y encía ambas bilaterales, un 3.3% (n=1) en labio bilateral, un 3.3% (n=1) en encía bilateral y otras localizaciones, un 3.3% (n=1) en mucosa yugal unilateral y otras localizaciones, y en un 16.7% (n=5) de los pacientes las lesiones desaparecen.

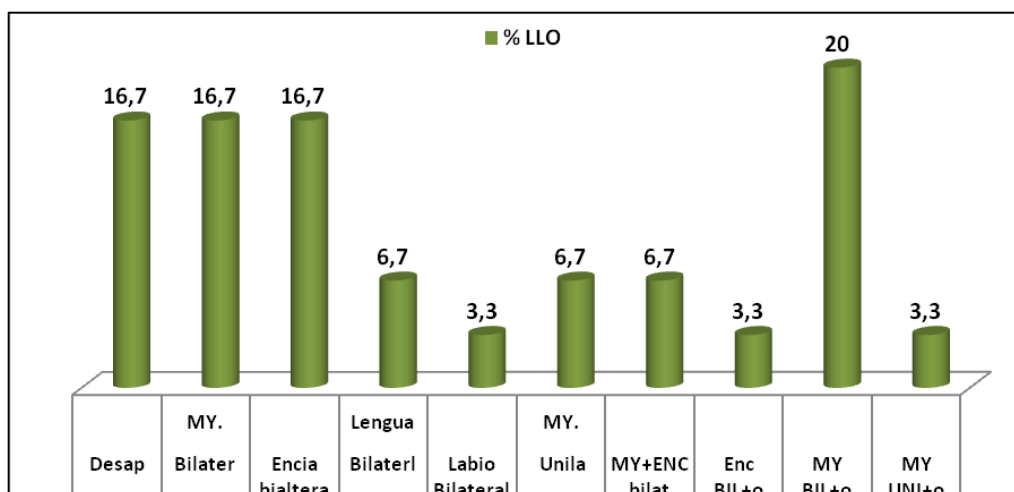


Gráfico 11: Localización final de las lesiones en LLO (elaboración propia).

4.6.7. Extensión final de las lesiones.

Localización Final		0	1	2-3	>3	Total
LPO	Frec	11	1	24	25	61
	%	18	1,6	39,3	41	100
LLO	Frec	5	4	12	9	30
	%	16,7	13,3	40	30	100

Tabla 30. Extensión final de las lesiones.

En la extensión final de las lesiones del grupo del LPO se encontró un 41 % (n=25) de las lesiones en más de tres localizaciones, seguida de un 39.3% (n=24) entre 2-3 localizaciones y solo un caso con una lesión en una única localización (1.6%). En 11 de los pacientes (18%) las lesiones habían desaparecido.

En la extensión final del grupo LLO se apreció que un 40% (n=12) las lesiones estaban entre 2-3 localizaciones, seguida de un 30% (n=9) de lesiones en más de 3 localizaciones y solo 4 casos (13.3%) con lesiones en una única localización. En 5 casos (16.7%) las lesiones habían desaparecido.

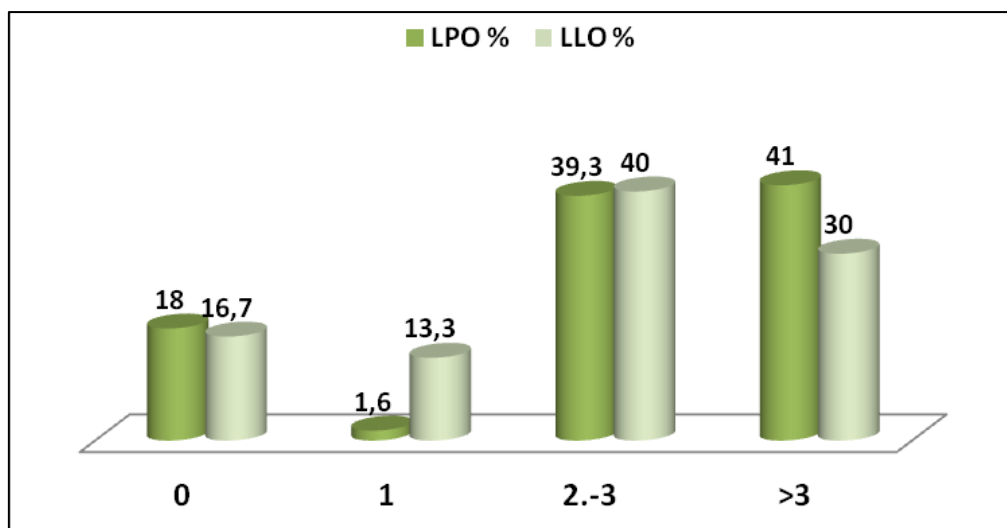


Gráfico 12: Extensión final de las localizaciones en ambos grupos (elaboración propia).

4.6.8. Síntomas finales.

Síntoma-F		NO	SI	Total
LPO	Frec	20	41	61
	%	32,8	67,2	100
LLO	Frec	12	18	30
	%	40	60	100

Tabla 31. Síntomas finales.

En el grupo final de pacientes con LPO, el 67.2%, (n=41) presentaron sintomatología, frente a un 32.8% (n=20) que no tenían.

En el grupo final de casos con LLO, se presentaron un 60% (n=18) de pacientes con síntomas y un 40% (n=12) que no tenían.

En ambos grupos existe mayoritariamente sintomatología.

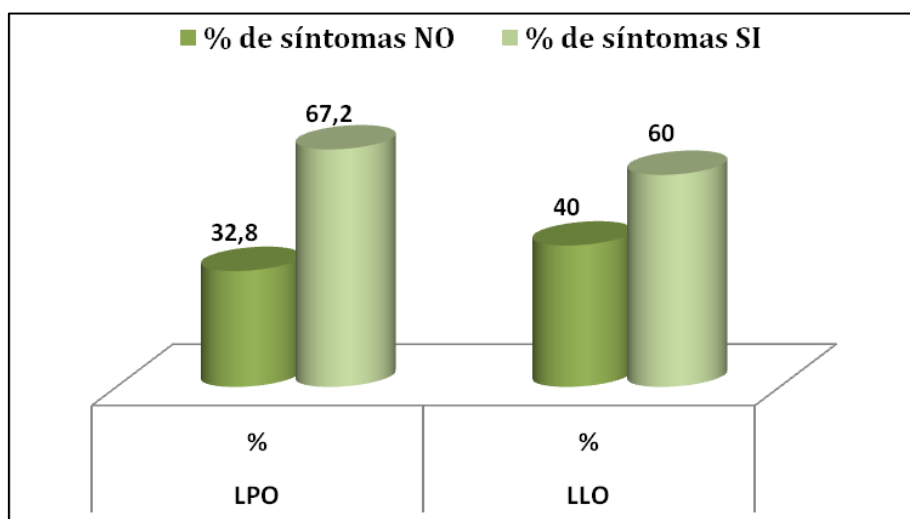


Gráfico 13: Síntomas finales en ambos grupos (elaboración propia).

4.6.9. Afectación final cutánea y/o a otras mucosas.

Afecta cutánea y/o a otras mucosas-F		NO	SI	Total
LPO	Frec	48	13	61
	%	78,7	21,3	100
LLO	Frec	29	1	30
	%	96,7	3,3	100

Tabla 32. Afectación final, cutánea u a otras mucosas.

En el grupo final de pacientes con LPO, un 21.3% (n=13) presentaron afectación a piel u a otras mucosas y no presentaban afectación un 78.7% (n=48).

En el grupo final de casos de LLO, se encontraron 96.7% (n=29) de pacientes sin afectación cutánea o a otras mucosas y un 3.3% (n=1) que si tenían afectaciones extraorales.

En ambos grupos existe poca afectación cutánea o a mucosas extraorales.

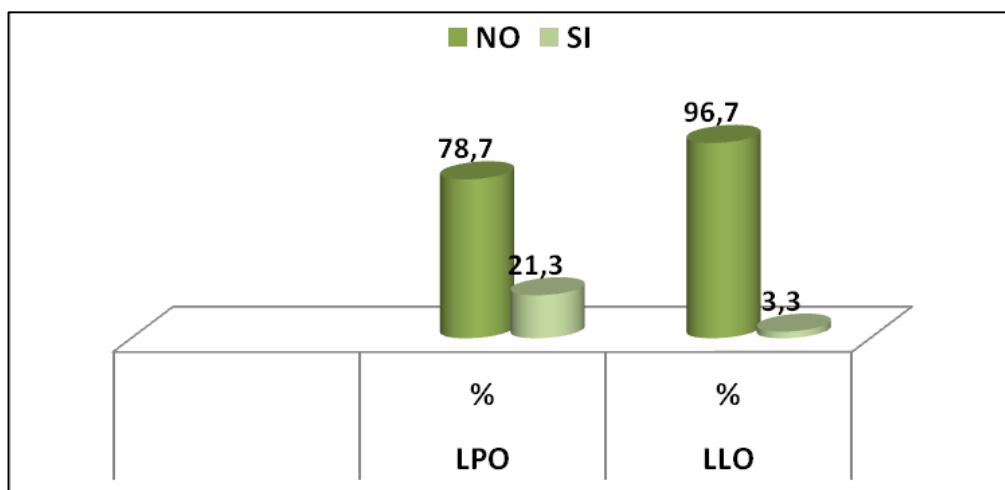


Gráfico 14: Afectación a piel y/o mucosas en ambos grupos (elaboración propia).

4.7. FACTORES EXTERNOS FINALES.

4.7.1. Diabetes final.

Diabetes-Final		NO	SI	Total
LPO	Frec	56	5	61
	%	91,8	8,2	100
LLO	Frec	26	4	30
	%	86,7	13,3	100

Tabla 33. Diabetes final.

La existencia de diabetes en el grupo final del LPO, tuvo una frecuencia de 5 casos de diabéticos (8.2%) y de 56 casos sin diabetes (91.8%).

El grupo final de pacientes por LLO, había 4 pacientes diabéticos (13.3%) y 26 que no lo eran (86.7%).

4.7.2. Hepatitis C final.

Hepatitis-C-F		NO	SI	Total
LPO	Frec	52	9	61
	%	85,2	14,8	100
LLO	Frec	28	2	30
	%	93,3	6,7	100

Tabla 34. Hepatitis-C final.

La frecuencia de pacientes con hepatitis C, en el grupo final de los 60 pacientes con LPO, fue de 9 casos (14.8%) que tenían hepatitis y de 52 casos (85.2%) que no la presentaron.

En el grupo final de los 30 pacientes con LLO, hubo 2 pacientes con hepatitis C (6.7%) y 28 que no la padecían (93.3%)

4.7.3. HTA final.

HTA-F		NO	SI	Total
LPO	Frec	45	16	61
	%	73,8	26,2	100
LLO	Frec	20	10	30
	%	66,7	33,3	100

Tabla 35. HTA-final.

En el grupo final de 61 pacientes con LPO, se presentaron 16 con HTA (26.2%), y 45 casos no hipertensos (77.8%).

En el grupo final de 30 pacientes con LLO, se encontraron 10 hipertensos (33.3%) y 20 que no lo eran (66.7%).

4.7.4. Enfermedades autoinmunes finales.

Enfermedades Autoinmunes-F		NO	SI	Total
LPO	Frec	50	11	61
	%	82	18	100
LLO	Frec	26	4	30
	%	86,7	13,3	100

Tabla 36. Enfermedades autoinmunes finales.

En el grupo final de pacientes con LPO, se encontraron 50 pacientes (82%) sin enfermedades autoinmunes, y 11 pacientes (18%) con enfermedades autoinmunes (10 pacientes con artritis reumatoide y 1 paciente con Síndrome de Sjögren).

En el grupo final de pacientes con LLO, se encontraron 26 pacientes (86.7%) sin enfermedades autoinmunes, y 4 pacientes (13.3%) con enfermedades autoinmunes (2 pacientes con artritis reumatoide y 2 con psoriasis).

4.7.5. Consumo habitual de tabaco.

Consumo de Tabaco-F		NO	SI	Total
LPO	Frec	53	8	61
	%	86,9	13,1	100
LLO	Frec	30	0	30
	%	100	0	100

Tabla 37. Consumo de tabaco final.

El mayor porcentaje de pacientes en el grupo final de LPO fue para los pacientes no fumadores 86.9% (n=53), siendo para los que fuman de un 13.1% (n=8). En el grupo final de 30 pacientes con LLO, no fumaban el total de los pacientes (100%).

En ambos grupos existe una mayoría de pacientes no fumadores.

4.7.6. Consumo habitual de alcohol final (Abuso de alcohol más de 3 unidades día).

Consumo alcohol-F		NO	SI	Total
LPO	Frec	57	4	61
	%	93,4	6,6	100
LLO	Frec	29	1	30
	%	96,7	3,3	100

Tabla 38. Consumo habitual de alcohol final.

El 93.4% (n=57) de los pacientes del grupo final con LPO, el consumo habitual de alcohol fue menor a 3 unidades al día y solo el 6.6% (n=4) abusaba del alcohol.

En el grupo final de pacientes con LLO el porcentaje de pacientes que no consumían de forma habitual alcohol fue del 96.7% (n=29), y solo un 3.3% (n=1) abusaba del consumo alcohólico.

En ambos grupos existe poca frecuencia de un consumo de alcohol abusivo.

4.7.7. Alteración del estado psicoemocional, con tratamientos de psicofármacos. Situación final.

Alteración Psicoemocional-F		NO	SI	Total
LPO	Frec	34	27	61
	%	55,7	44,3	100
LLO	Frec	21	9	30
	%	70	30	100

Tabla 39. Alteración estado psicoemocional final.

La alteración del estado emocional en el grupo final de los 61 pacientes con LPO fue de 27 casos (44.3%) que presentaron alteración psicoemocional, y de 34 casos (55.7%) que no presentaron alteración.

En el grupo final de 30 pacientes con LLO, había 9 pacientes (30%) con alteración psicoemocional, y 21 (70%) que no la presentó.

4.7.8. Presencia de factores irritantes locales, finales.

Presencia Irritantes-F		NO	SI	Total
LPO	Frec	45	16	61
	%	73,8	26,2	100
LLO	Frec	22	8	30
	%	73,3	26,7	100

Tabla 40. Presencia de factores irritantes locales finales.

El porcentaje de pacientes del grupo final con LPO, que presentó factores irritantes locales en la mucosa oral fue del 26.2% (n=16) y en un 73.8% (n=45) de los pacientes no presentó factores irritantes locales. En los casos de LLO, del grupo final, se encontró un 26.7% (n=8) con irritantes locales y en un 73.3% (n=22) de los pacientes no tenían.

4.7.9. Tratamiento farmacológico recibido.

4.7.9.1. Grupo final LPO.

TRATAMIENTO.	Frecuencia.	Porcentaje%
Corticoide Tópico solo	13	21,3
Corticoide Tópico+ Antifúngico Tópico	27	44,3
Corticoide Sistémico+ Antifúngico Tópi	1	1,6
Corticoide Tópico+ Sistémico	1	1,6
Corticoide. Tópico +Sistémico + antifúngico Tópico.	3	4,9
Corticoide +Inmuno Tópicos + Antifúngico Tópico.	2	3,3
Antifúngico Tópico solo	1	1,6
NO Recibe	13	21,3
Total	61	100,0

Tabla 41. Tratamiento recibido grupo final LPO.

En el grupo final del LPO el tipo de tratamiento recibido desde el diagnóstico hasta la fecha de evaluación fue de 13 casos (21.3%) que recibieron solo corticoide tópico, 27 casos (44.3%) que recibieron corticoide tópico junto con antifúngico tópico, 1 caso (1.6%) usó cortico sistémico con antifúngico tópico, 1 caso (1.6%) corticoide tópico y sistémico, 3 casos (4.9%) corticoide sistémico y tópico con antifúngico tópico, 2 casos (3.3%) recibieron corticoide e inmunosupresor tópicos con antifúngico tópico, 1 caso (1.6%) fue tratado solo con antifúngico tópico y 13 de los pacientes (21.3%) no recibieron tratamiento.

4.7.9.2. Grupo final LLO.

TRATAMIENTO.	Frecuencia.	Porcentaje%
Corticoide Tópico solo	5	16,7
Corticoide Tópico+ Antifúngico T.	13	43,3
NO Recibe	12	40,0
Total	30	100,0

Tabla 42. Tratamiento recibido grupo final LPO.

En el grupo final del LLO el tipo de tratamiento recibido desde el diagnóstico hasta la fecha de evaluación fue de 5 casos (16.7%) que recibieron solo corticoide tópico, 13 casos (43.3%) que recibieron corticoide tópico junto con antifúngico tópico, y 12 de los pacientes (40%) no recibieron tratamiento.

4.7.10. Número de veces de tratamiento farmacológico recibido.

Nº de veces de tratamiento farmacológico recibido.		0	1-3	≥4	Total
LPO	Frec	13	34	14	61
	%	21,3	55,7	23,0	100
LLO	Frec	11	13	6	30
	%	36,7	43,3	20	100

Tabla 43. Nº de veces de tratamiento farmacológico recibido.

En el grupo final de pacientes con LPO, el número de veces de tratamiento recibido desde que fueron diagnosticados por primera vez, fue del 55.7% (n=34) para los que recibieron entre una y tres veces, del 23% (n=14) para los que recibieron más de cuatro veces y de un 21.3% (n=13) para los que no recibieron tratamiento.

En el grupo final de pacientes con LLO, el número de veces de tratamiento recibido desde que fueron diagnosticados por primera vez fue del 43.3% (n=13) para los que recibieron entre una y tres veces, del 20% (n=6) para los que recibieron más de cuatro veces y de un 36.7% (n=11) para los que no recibieron tratamiento.

Nº veces	N	Media (de)	Mínimo	Máximo
LPO	61	2,46 (2,467)	0	11
LLO	30	2,07 (2,828)	0	13

Tabla 44. Media de tratamiento farmacológico recibido.

La media de veces en los pacientes finales con LPO que recibieron tratamiento desde su diagnóstico, fue de 2.46 veces (± 2.467), siendo 11 el máximo número de veces que tomaron tratamiento.

La media de veces en los pacientes finales con LLO que recibieron tratamiento desde su diagnóstico fue de 2.07 veces (2.828), siendo 13 el máximo número de veces que tomaron tratamiento.

4.7.11. Evolución final de las lesiones.

4.7.11.1. Grupo final LPO.

Evolución	Frecuencia	Porcentaje %
Desaparece	12	19,7
Misma lesión LPO	31	50,8
Otro tipo LPO	1	1,6
Leucoplasia	5	8,2
Carcinoma	1	1,6
Mismo LPO + Extenso	8	13,1
A otra lesión	0	0
Mismo LPO desaparecen lesiones	2	3,3
Mismo LPO y otras lesiones LPO	1	1,6
Total	60	100,0

Tabla 45. Evolución final de lesiones en LPO.

En el grupo final del LPO se encontraron 31 casos (50.8%) con la misma lesión inicial, 1 caso (1.6%) había evolucionado a otro tipo de LPO, 5 casos (8.2%) evolucionaron a leucoplasia, 1 caso (1.6%) evolucionó a carcinoma, 8 casos (13.1%) presentaron el mismo tipo de LPO pero más extenso, 2 casos (3.3%) presentaron el mismo tipo de LPO pero disminuyó la extensión de las lesiones iniciales, 1 caso (1.6%) presentó el mismo tipo de liquen junto con nuevas formas clínicas de LPO y en 12 pacientes (19.7%) las lesiones por LPO desaparecieron.

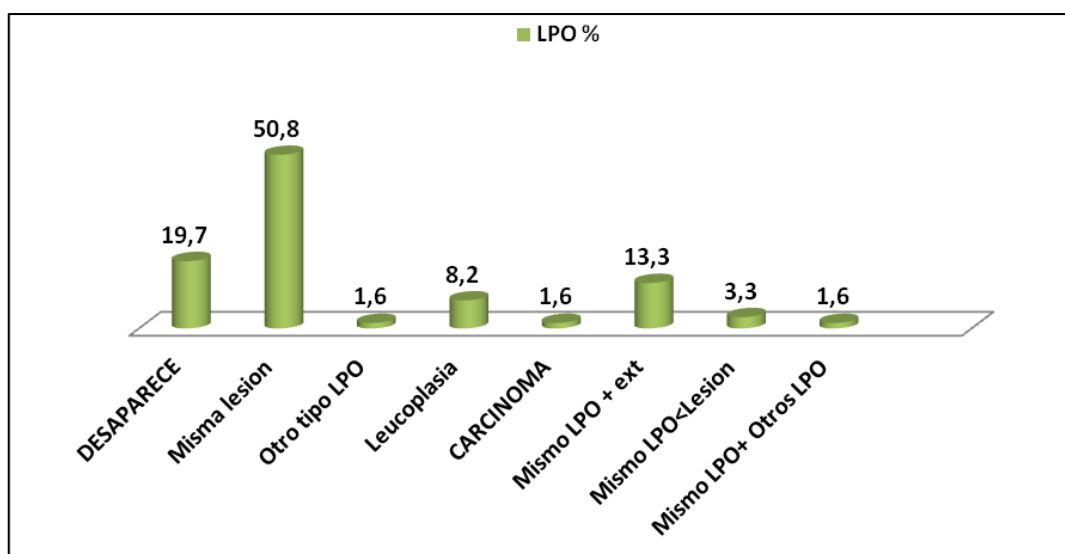


Gráfico 15: Evolución final de las lesiones en el LPO (elaboración propia).

De los 5 casos que evolucionaron a leucoplasia, el diagnóstico histopatológico fue sin displasia, 3 de ellos estaban localizados en la misma lesión inicial del LPO y los otros 2 casos no.

El caso que evolucionó a carcinoma se presentó en encía, la misma localización de la lesión inicial del LPO, y el diagnóstico histopatológico fue de COCE bien diferenciado (apareciendo 10 años después del diagnóstico inicial 1997-2007).

4.7.11.2. Grupo final LLO.

Evolución	Frecuencia.	Porcentaje %
Desaparece	6	20,0
Misma lesión LLO	16	53,3
Otro tipo LLO	0	0
Leucoplasia	1	3,3
Carcinoma	0	0
Mismo LLO +Extenso	4	13,3
A otra lesión	1	3,3
Misma LLO desaparecen lesiones	2	6,7
Total	30	100,0

Tabla 46. Evolución final de lesiones en LLO.

En el grupo final del LLO se encontraron 16 casos (53.3%) con la misma lesión inicial, ningún caso había evolucionado a otro tipo de LLO, 1 caso (3.3%) evolucionó a leucoplasia, ningún caso evolucionó a carcinoma, 4 casos (13.3%) presentaron el mismo tipo de LLO pero más extenso, 1 caso (3.3%) evolucionó a otro tipo de lesión, 2 casos (6.7%) presentaron el mismo tipo de LLO pero disminuyó la extensión de las lesiones iniciales, y en 6 de los pacientes (20%), las lesiones por LLO desaparecieron.

El caso que evolucionó a leucoplasia, fue localizado en la misma lesión original de las LLO, y el resultado histopatológico fue de leucoplasia con displasia.

El caso que evolucionó a leucoplasia se encontró localizada en el mismo sitio que la lesión original de LLO y presentó displasia.

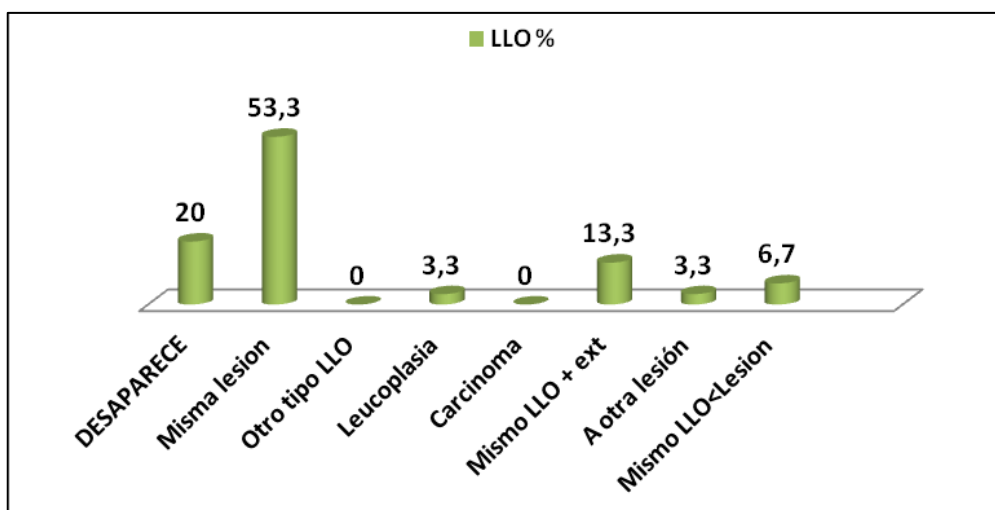


Gráfico 16: Evolución final de las lesiones en las LLO (elaboración propia).

4.8. ESTUDIO COMPARATIVO DE RESULTADOS.

4.8.1. Comparación entre los grupos inicial y final (LPO inicial vs. LPO final y LLO inicial vs. LLO final): Características clínicas.

4.8.1.1. Tipo de lesiones en LPO inicial vs. LPO f final y LLO inicial vs. LLO final.

Tipo de lesión Inicial.	Evolución	Desaparece %	Reticular %	Placa %	Atrófico Erosivo %
LPO reticular	→	44,4	55,6	0,0	0,0
LPO placa	→	25,0	0,0	75,0	0,0
LPO Atrófico-erosivo	→	12,5	0,0	2,1	85,4
LLO reticular	→	33,3	66,7	0,0	0,0
LLO placa	→	0,0	0,0	100,0	0,0
LLO Atrófico-erosivo	→	14,3	0,0	0,0	85,7

Tabla 47. Evolución de las lesiones iniciales de LPO y LLO.

4.8.1.1.a. Grupo inicial LPO vs grupo final LPO.

Si comparamos los resultados obtenidos del tipo de lesiones iniciales en el LPO con las observadas al final se evaluó que:

- En las formas clínicas reticulares iniciales de LPO, se observó que el 44,4% (n=4) desaparecían, y el 55,6% (n=5) se mantenían igual., no evolucionando a ninguna otra forma clínica de LPO.
- En las formas clínicas en placa, solo una desapareció (25%), y tres se mantuvieron invariables (75%).
- En las formas clínicas atrófico-erosivas desaparecieron 6 casos (12,5%), un caso se transformó a LPO en placa y la mayoría, el 85% (n=41) se mantuvieron igual.

4.8.1.1.b. Grupo inicial LLO vs grupo final LLO.

Si comparamos los resultados obtenidos del tipo de lesiones iniciales en el LLO con las observadas al final se valoró que:

- En las formas clínicas reticulares iniciales de LLO, se observó que el 33,3% (n=2) desaparecían, y el 66,7% (n=4) se mantenían igual., no evolucionando a ninguna otra forma clínica de LPO.
- En las formas clínicas en placa el 100% de los casos (n=3), se mantuvieron igual.
- En las formas clínicas atrófico-erosivas desaparecen 3 casos (14,3%), y la mayoría, el 85,7% (n=18) se mantuvieron como atrófico-erosivas.

4.8.1.2. Localización de las lesiones

4.8.1.2.a. Localización de las lesiones: Grupo inicial LPO vs grupo final LPO.

Si observamos las lesiones finales que más han desaparecido respecto a su localización inicial son las localizadas en encía.

En el resto de localizaciones de las lesiones no se ha encontrado nada apreciable.

4.8.1.2.b. Localización de las lesiones: Grupo inicial LLO vs grupo final LLO.

Si observamos las lesiones finales que más han desaparecido respecto a su localización inicial son las situadas en mucosa yugal.

4.8.1.3. Extensión de las lesiones.






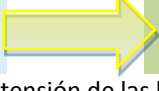
Extensión lesión Inicial.	Evolución	Desaparece %	1 Localización %	2-3 Localización %	>4 Localización %
LPO 1 Localización		66,7	33,3	0,0	0,0
LPO 2-3 Localizaciones		19,7	0,0	67,9	14,3
LPO>4 Localizaciones		13,3	0,0	16,7	70,0
LLO 1 Localización		50,0	50,0	0,0	0,0
LLO 2-3 Localizaciones		15,0	10,0	55,0	20,0
LLO>4 Localizaciones		0,0	0,0	16,7	83,3

Tabla 48. Evolución en la extensión de las lesiones iniciales de LPO y LLO.

4.8.1.3.a. Grupo inicial LPO vs grupo final LPO.

Al comparar la extensión de las lesiones iniciales en el LPO con la extensión de las lesiones en la visita final se observó que:

- Las lesiones que inicialmente solo se encontraban en una única localización, 2 casos desaparecieron (66.7%) y un caso se mantuvieron igual (33.3%).
- De las lesiones que inicialmente se encontraban entre 2-3 localizaciones, 5 desaparecieron (17.9%), 19 casos (67.9%) se mantuvieron con la misma extensión y 4 casos (14.2%) evolucionaron a una extensión mayor (mayor a 3 localizaciones).
- Las lesiones que tenían una extensión mayor a 3 localizaciones, 4 de los casos (13.3%) desaparecieron, 5 casos (16.7%) redujeron su extensión a menos de 3 localizaciones y 21 de los casos (70%) se mantuvieron estables.

4.8.1.3.b. Grupo inicial LLO vs grupo final LLO.

Al comparar la extensión de las lesiones iniciales en el LLO con la extensión de las lesiones en la visita final se observó que:

- Las lesiones que inicialmente solo se encontraban en una única localización, 2 casos desaparecieron (50%) y otros 2 casos se mantuvieron igual (50%).
- De las lesiones que inicialmente se encontraban entre 2-3 localizaciones, 3 desaparecieron (15%), 2 casos (10%) redujeron su extensión a una localización, 11 casos (55%) se mantuvieron con la misma extensión y 4 casos (20%) evolucionaron a una extensión mayor (mayor a 3 localizaciones).
- Las lesiones que tenían una extensión mayor a 3 localizaciones, 5 de los casos (83.3%) se mantuvieron estables y un caso (16.7%) redujo su extensión a 2-3 localizaciones.

4.8.1.4. Síntomas.

4.8.1.4.a. Grupo inicial LPO vs grupo final LPO.

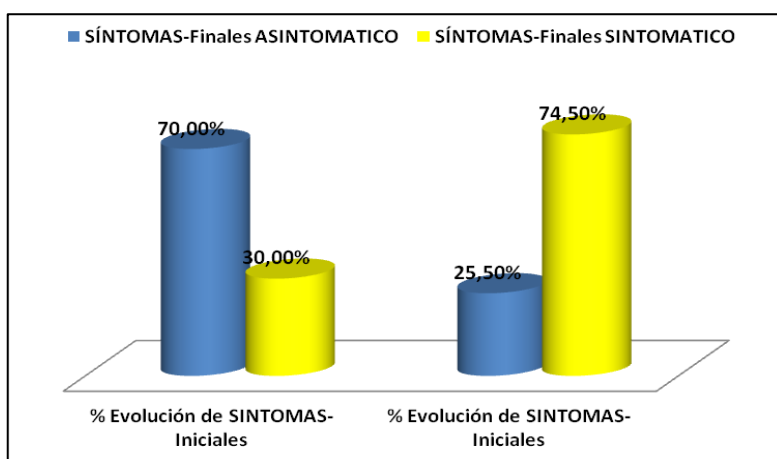
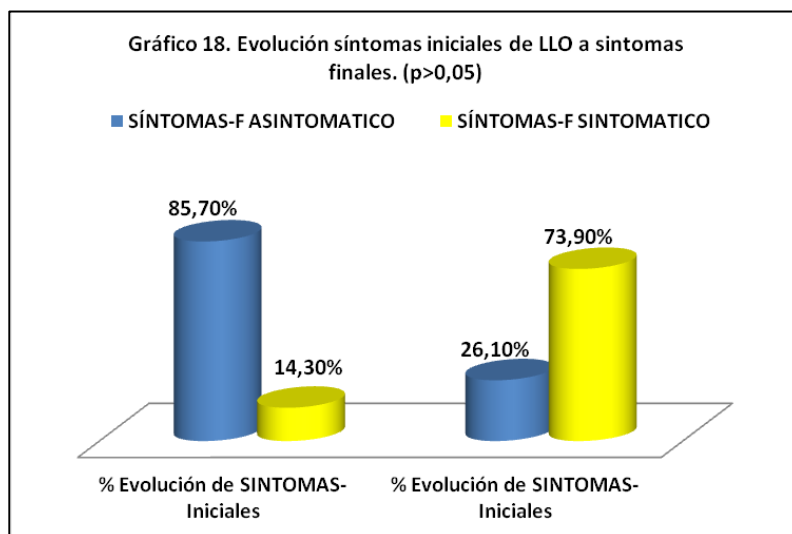


Gráfico 17: Evolución de síntomas iniciales en LPO a síntomas finales ($p = 0.021$) (Elaboración propia).

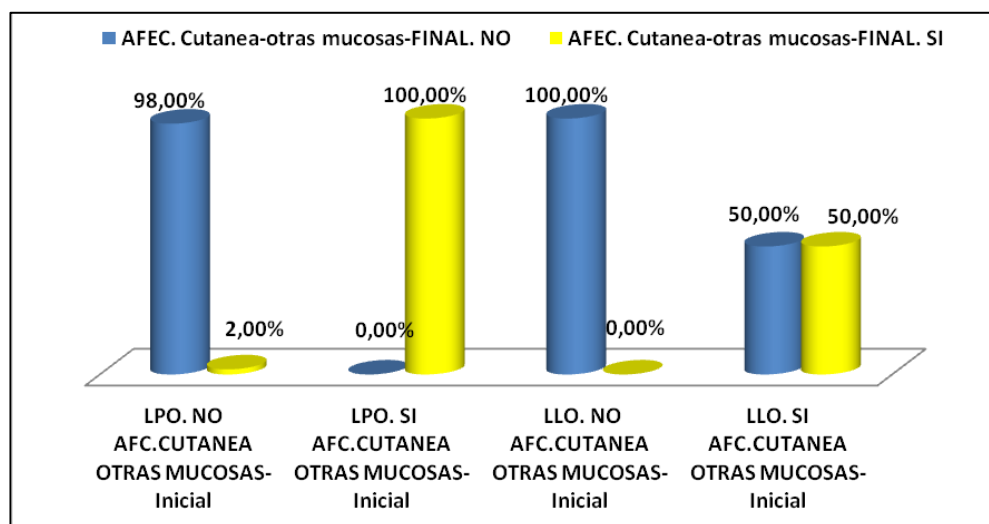
Al comparar los síntomas entre el grupo inicial y final de las lesiones por LPO, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,021$). En los pacientes que inicialmente estaban asintomáticos un 30% ($n=3$) de estos presentaron finalmente síntomas, y de los que inicialmente estaban sintomáticos, en el 25% ($n=13$) de ellos los síntomas desaparecieron.

4.8.1.4.b. Grupo inicial LLO vs grupo final LLO.

Gráfico 18: Evolución de síntomas iniciales en LLO a síntomas finales ($p > 0.05$) (Elaboración propia).

En la evolución de la sintomatología de las LLO se encontró que en los pacientes que inicialmente estaban asintomáticos un 14,3% ($n=1$) de estos presentaban síntomas, y de los que inicialmente estaban sintomáticos, se originaba una desaparición de los síntomas en un 26,1% ($n=6$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos inicial y final de LLO ($p > 0,05$).

4.8.1.5. Afectación cutánea y/o a otras mucosas.

Gráfico 19: Evolución de afectación cutánea y/o a otras mucosas en LPO y LLO ($p > 0.05$) (Elaboración propia).

4.8.1.5.a. Grupo inicial LPO vs grupo final LPO:

En la valoración de la aparición de nuevas lesiones en piel u otras mucosas respecto al grupo inicial del LPO, se observó un caso más (2%), en relación a los pacientes que no presentaban lesiones inicialmente. El resto de los 12 pacientes con lesiones extraorales iniciales, permanecieron igual.

4.8.1.5.b. Grupo inicial LLO vs grupo final LLO:

En la evaluación de la afectación de las lesiones extraorales en el grupo final de LLO, se encontró que los 28 pacientes que no presentaban estas lesiones se mantenían igual, mientras que se observó una desaparición de lesiones iniciales en un 50% (n=1) de los dos pacientes que inicialmente si tenían lesiones extraorales.

En ambos grupos no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$).

4.8.2. Comparación de factores precipitantes y de riesgo entre los grupos final e inicial de LPO y LLO.

4.8.2.1. Diabetes.

4.8.2.1.a. Grupo inicial LPO vs grupo final LPO:

En la valoración final del grupo LPO, solo se aprecian 3 nuevos casos (5.1%) de pacientes con diabetes, respecto a los que inicialmente no tenían.

4.8.2.1.b. Grupo inicial LLO vs grupo final LLO:

En los pacientes con LLO, solo apareció un nuevo caso (3.7%) de diabetes en relación a los pacientes iniciales sin diabetes.

En ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$).

4.8.2.2. Hepatitis-C.

4.8.2.2.a. Grupo inicial LPO vs grupo final LPO:

No aparecen nuevos casos de hepatitis C, respecto a la muestra inicial de pacientes con LPO.

4.8.2.2.a. Grupo inicial LLO vs grupo final LLO:

No aparecen nuevos casos de hepatitis C, respecto a la muestra inicial de pacientes con LLO.

En ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$).

4.8.2.3. HTA.

5.8.2.3.a. Grupo inicial LPO vs grupo final LPO:

Al analizar la muestra final de pacientes con LPO, aparecen 3 nuevos casos (6.5%) de pacientes hipertensos respecto a los que inicialmente no lo eran y dos pacientes (13.3%) que inicialmente tenían hipertensión, no la presentaron.

5.8.2.3.b. Grupo inicial LLO vs grupo final LLO:

En la muestra final de pacientes con LLO, aparecen 3 nuevos casos (13.6%) de pacientes hipertensos respecto a los que inicialmente no lo eran, mientras que en los pacientes que inicialmente tenían HTA, uno (12.5%) deja de tenerla.

En ambos grupos se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$).

4.8.2.4. Enfermedades autoinmunes.

4.8.2.4.a. Grupo inicial LPO vs grupo final LPO:

Respecto a la muestra inicial de los pacientes sin enfermedades autoinmunes en la evaluación final aparecieron 5 nuevos casos (9.4%), pero no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$).

4.8.2.4.b. Grupo inicial LLO vs grupo final LLO:

En la muestra final de pacientes con LLO, se encontró un caso nuevo (3,8%) con enfermedad autoinmune, en relación a los pacientes iniciales.

No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$).

4.8.2.5. Consumo de Tabaco.

4.8.2.5.a. Grupo inicial LPO vs grupo final LPO:

El recuento final de pacientes fumadores fue de 8 casos (13.1%), no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) al compararlos con los del grupo inicial, solo 4 pacientes (33%) habían dejado de fumar respecto a los 12 pacientes fumadores iniciales y el 66.7% ($n=8$) restante continuaba fumando.

4.8.2.5.b. Grupo inicial LLO vs grupo final LLO:

En el grupo final de LLO, los cuatro pacientes que inicialmente eran fumadores, dejan de fumar. El grupo final de pacientes con LLO, son el 100% ($n=30$) no fumadores. No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar el tabaco entre ambos grupos inicial y final de LLO. ($p>0,05$).

4.8.2.6. Consumo habitual de alcohol. (Abuso de alcohol más de 3 unidades día)

4.8.2.6.a. Grupo inicial LPO vs grupo final LPO:

En relación al abuso del alcohol en la muestra final con LPO, apareció un paciente más (1,7%), que inicialmente no consumía alcohol de forma abusiva.

4.8.2.6.b. Grupo inicial LLO vs grupo final LLO:

La muestra final de LLO, se mantuvo igual respecto al inicio, habiendo un total de solo un paciente que bebía alcohol de forma abusiva.

En ambos grupos se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$).

4.8.2.7. Alteración del estado psicoemocional, con tratamientos de psicofármacos.

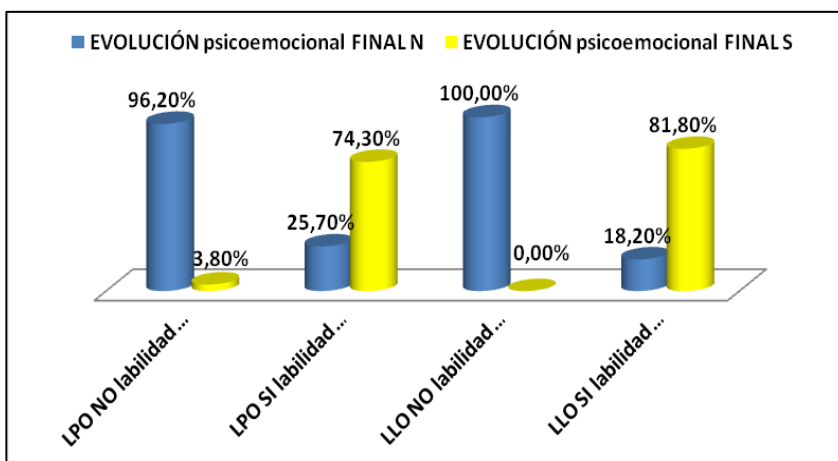


Gráfico 20: Evolución psicoemocional en LPO($p=0.021$) y LLO ($p > 0.05$) (Elaboración propia).

4.8.2.7.a. Grupo inicial LPO vs grupo final LPO:

Al comparar las alteraciones psicoemocionales entre el grupo inicial y final de LPO se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.021$). De los pacientes iniciales con LPO, 35 de ellos fueron identificados con alteración psicoemocional, la muestra final dio 9 pacientes menos (25.7%).

4.8.2.7.b. Grupo inicial LLO vs grupo final LLO:

Comparando la muestra inicial de 11 pacientes con LLO, que mostraron labilidad psicoemocional, con la muestra final, aparecieron 2 pacientes menos (18,2%) sin alteraciones psicoemocionales. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($P>0,05$).

4.8.2.8. Irritantes locales.

4.8.2.8.a. Grupo inicial LPO vs grupo final LPO:

Al comparar la presencia de irritantes locales entre el grupo inicial y final de LPO, no se encontraron diferencias significativas ($P>0,05$). En la evaluación final, apareció un paciente más (2.2%) que presentaba factores irritantes locales y uno menos (6.3%) que no tenía factores irritantes, respecto a la muestra inicial.

4.8.2.8.b. Grupo inicial LPO vs grupo final LPO:

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de irritantes locales entre el grupo inicial y final de LLO ($p>0,05$). Apareció un caso (11.1%), menos, que no presentaba factores irritantes en relación a la muestra inicial.

4.8.3. Comparación entre los grupos iniciales LPO vs LLO.

4.8.3.1. Tipo de lesiones iniciales entre LPO vs. LLO.

Tipo de lesión-I		Reticular	Placa	Atrófico Erosivo	Total	$p>0,05$
LPO	Frec	9	4	48	61	NS
	%	14,8	6,6	78,7	100	
LLO	Frec	6	3	21	30	
	%	20	10	70	100	
TOTAL	Frec	15	7	69	91	
	%	16,5	7,7	75,8	100	

Tabla 49.Comparación de lesiones iniciales entre LPO y LLO.

Al comparar las lesiones iniciales en ambos grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. ($p>0,05$).

Se observó que en ambos grupos inicialmente la forma atrófico-erosiva era la mayoritaria con un total de 69 casos (75.8%), seguida de la reticular con 15 casos (16.5%) y con 7 casos para la forma clínica en placa (7%).

4.8.3.2. Localización de lesiones iniciales entre LPO vs. LLO.

Al comparar las lesiones de ambos grupos se encontraron resultados estadísticamente significativos ($p=0,000$).

Se encontró que en ambos grupos las localizaciones principales fueron con un 28.8% ($n=26$) para la mucosa yugal bilateral y otras localizaciones, el 20.9% ($n=19$) para mucosa yugal bilateral sola, y el 15.4% ($n=14$) para la mucosa yugal unilateral. Mientras que las localizaciones menos frecuentes fueron para el paladar bilateral y el labio bilateral con un 1.6% ($n=1$) respectivamente.

4.8.3.3. Extensión de lesiones iniciales entre LPO vs. LLO.

Localización Inicial		1	2-3	>3	Total	p<0,05
LPO	Frec	3	28	30	61	p=0,015
	%	4,9	45,9	49,2	100	
LLO	Frec	4	20	6	30	
	%	13,3	66,7	20	100	
TOTAL	Frec	7	48	36	91	
	%	7,7	52,7	39,6	100	

Tabla 50. Extensión inicial de las lesiones LPO vs. LLO.

Al comparar la extensión inicial en ambos grupos se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,015$), ya que se observó que la extensión de las lesiones iniciales en el LPO era mayor que en las LLO. En el LPO el 49.2% ($n=30$) de las lesiones iniciales se encontraban extendidas en más de 3 localizaciones, mientras que en las LLO el 66.7% ($n=20$) se encontraban entre 2 y 3 localizaciones.

4.8.3.4. Síntomas de LPO vs. LLO.

Síntomas iniciales		NO	SI	Total	p>0,05
LPO	Frec	10	51	61	NS
	%	16,4	83,6	100	
LLO	Frec	7	23	30	
	%	23,3	76,7	100	
TOTAL	Frec	17	74	91	
	%	18,7	81,3	100	

Tabla 51. Síntomas iniciales LPO vs. LLO.

En ambos grupos no existieron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$), los grupos iniciales de ambas entidades fueron mayoritariamente sintomáticos con un 81.3% ($n=74$) frente un 18.7% ($n=17$) de pacientes que no presentaron síntomas. Presentó un poco más de sintomatología el grupo LPO que el LLO, con un 83.6% ($n=51$) frente a un 76.7% ($n=23$) del LLO.

4.8.3.5. Afectación cutánea y/o a otras mucosas en LPO vs. LLO.

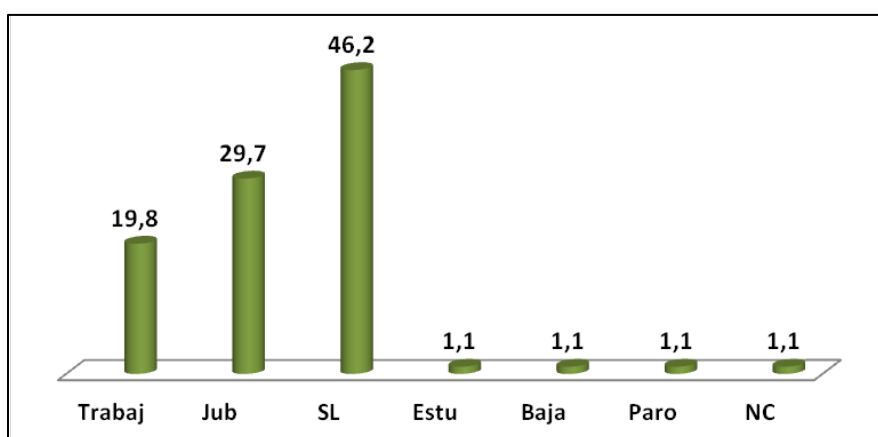
Afecta cutánea Otras mucosas- Inicial		NO	SI	Total	p>0,05
LPO	Frec	49	12	61	NS
	%	80,3	19,7	100	
LLO	Frec	28	2	30	
	%	93,3	6,7	100	
TOTAL	Frec	77	14	91	
	%	84,6	15,4	100	

Tabla 52. Afectación inicial, cutánea u a otras mucosas LPO vs. LLO.

Al comparar la afectación extraoral inicial en ambos grupos no existieron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$), los grupos iniciales de ambas entidades presentaron un 84.6% ($n=77$) de pacientes sin afectación cutánea y/o a otras mucosas frente un 15.4% ($n=14$) de pacientes que si mostraban. Presentó un poco más de afectación extraoral el grupo LPO que el LLO, con un 19.7% ($n=12$) frente a un 6.7% ($n=2$) del LLO.

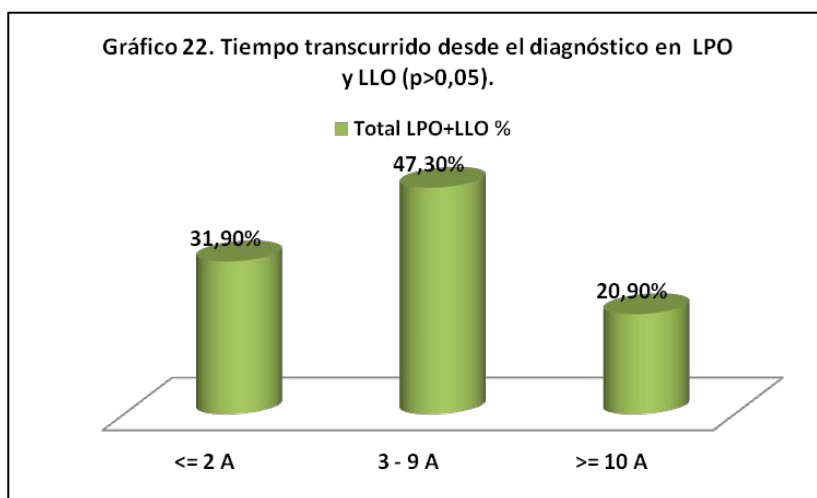
4.8.4. Comparación entre los grupos finales LPO vs. LLO.

4.8.4.1. Ocupación final LPO vs. LLO.

Gráfico 21: Ocupación de la muestra final ($p > 0.05$) (Elaboración propia).

La muestra final es mayoritariamente con un 46,2% eran amas de casa seguida de un 29,7% de pacientes jubilados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la ocupación final entre ambos grupos finales LPO y LLO. ($p>0,05$).

4.8.4.2. Tiempo transcurrido desde el diagnóstico LPO vs. LLO.

Gráfico 22: Tiempo transcurrido desde el diagnóstico en LPO y LLO ($p > 0.05$) (Elaboración propia).

Al estudiar ambos grupos finales LPO y LLO, se encontró que en el 47.2% ($n=43$) de los pacientes había transcurrido de entre tres y nueve años desde el diagnóstico inicial, el 31.9% habían transcurrido dos años o menos, y en el 20.9% habían transcurrido 10 años o más. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos ($p>0,05$).

4.8.4.3. Intervalo de visitas realizadas LPO vs. LLO.

Intervalo de visitas		1	2	3	4	>4	No acude	Total	$p>0,05$
LPO	Frec	15	6	10	7	22	1	61	NS
	%	24,6	9,8	16,4	11,5	36,1	1,6	100	
LLO	Frec	12	5	2	2	9	0	30	
	%	40	16,7	6,7	6,7	30	0	100	
TOTAL	Frec	27	11	12	9	31	1	91	
	%	29,7	12,1	13,2	9,9	34,1	1,1	100	

Tabla 53. Intervalo de visitas realizadas en LPO vs. LLO.

La frecuencia de visitas de revisión más frecuente en ambos grupos ($n=91$) fue de más de cuatro veces 34.1% ($n=31$).

En la comparación del número de visitas realizadas por los pacientes en el grupo del LPO y de las LLO, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$).

4.8.4.4. Tipo de lesiones finales.

Tipo de lesión F		Desaparece	Reticular	Placa	Atr-Ero	Total	p>0,05
LPO	Frec	11	5	4	41	61	NS
	%	18	8,2	6,6	67,2	100	
LLO	Frec	5	4	3	18	30	
	%	16,7	13,3	10	60	100	
TOTAL	Frec	16	9	7	59	91	
	%	17,6	9,9	7,7	64,8	100	

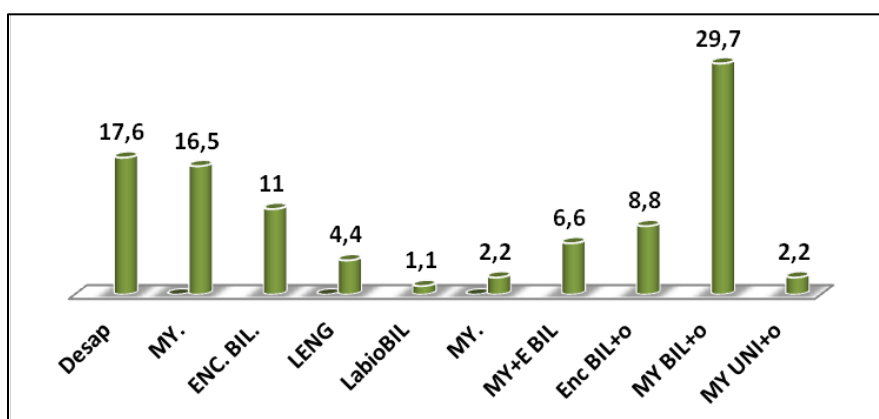
Tabla 54. Tipo de lesiones finales en LPO vs. LLO.

Al comparar el tipo de lesiones finales entre ambos grupos LPO y LLO, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$). Se encontró:

- Un 18% (n=11) en el LPO y un 16.7% (n=5) en las LLO, de lesiones que habían desaparecido.
- Un 8.2% (n=5) en el LPO y un 13.3% (n=4), en LLO de la forma reticular.
- Un 6.6% (n=4) en el LPO y un 10% (n=3) en las LLO, para la forma en placa.
- Un 67.2% (n=41) para el LPO y un 60 (n=18) en las LLO, para las formas atrófico erosivas.

En ambos grupos el 64.8% (n=59) de las lesiones fueron atrófico-erosivas, siendo estas las más frecuentes.

4.8.4.5. Localización de las lesiones finales.

Gráfico 23: Localización de lesiones finales en LPO y LLO ($p > 0.05$) (Elaboración propia).

Al comparar la localización de las lesiones entre los grupos finales de LPO y LLO, se encontró que en ambos la localización más frecuente (29.7%) de las lesiones era en mucosa yugal bilateral junto con otras localizaciones, siendo del 34.4%(n=21) en el LPO

y del 20% (n=6) en las LLO. En las LLO se encontró una afectación unilateral en mucosa yugal del 6.7% (n=2), mientras que en el LPO no se encontró ninguna lesión en esta localización. La localización menos frecuente en ambos grupos fue de un 1% (n=1) en labio bilateral. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la localización de lesiones finales entre ambos grupos ($p>0,05$).

4.8.4.6. Extensión de las lesiones finales en LPO vs. LLO.

Localización Final		0	1	2-3	>3	Total	p>0,05
LPO	Frec	11	1	24	25	61	NS
	%	18	1,6	39,3	41	100	
LLO	Frec	5	4	12	9	30	
	%	16,7	13,3	40	30	100	
TOTAL	Frec	16	5	36	34	91	
	%	17,6	5,5	39,6	37,4	100	

Tabla 55. Extensión de lesiones finales en LPO vs. LLO.

La extensión de las lesiones para el LPO fue de un 41% (n=25) en más de tres localizaciones, en las LLO el 40% de las lesiones aparecieron en una extensión de entre 2-3 localizaciones. En ambos grupos presentaron que la extensión más frecuente con un 39.6% (n=36) de las lesiones era de 2-3 localizaciones.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la extensión de lesiones finales entre LPO y LLO, ($p>0,05$).

4.8.4.7. Síntomas finales en LPO vs. LLO.

Síntoma-F		NO	SI	Total	p>0,05
LPO	Frec	20	41	61	NS
	%	32,8	67,2	100	
LLO	Frec	12	18	30	
	%	40	60	100	
TOTAL	Frec	32	59	91	
	%	35,2	64,8	100	

Tabla 56. Síntomas finales en LPO vs. LLO.

En ambos grupos los 91 pacientes presentan una sintomatología final del 64.8% (n=59), no existiendo diferencias estadísticamente significativas al comparar síntomas entre ambos grupos finales. ($p>0,05$).

4.8.4.8. Afectación final cutánea y/o a otras mucosas.

Afecta cutánea Otras mucosas-F		NO	SI	Total	$p<0,05$
LPO	Frec	48	13	61	p=0,030
	%	78,7	21,3	100	
LLO	Frec	29	1	30	
	%	96,7	3,3	100	
TOTAL	Frec	77	14	91	
	%	84,6	15,4	100	

Tabla 57. Afectación cutánea y/o otras mucosas en LPO vs. LLO final.

Sí que se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la afectación cutánea y/o en otras mucosas entre los grupos finales de LPO y LLO ($p=0,03$). En el LPO se encontró una afectación extraoral del 21.3% (n=13), mientras que para las LLO fue de un 3.3%(n=1).

4.8.4.9. Factores precipitantes y de riesgo finales.

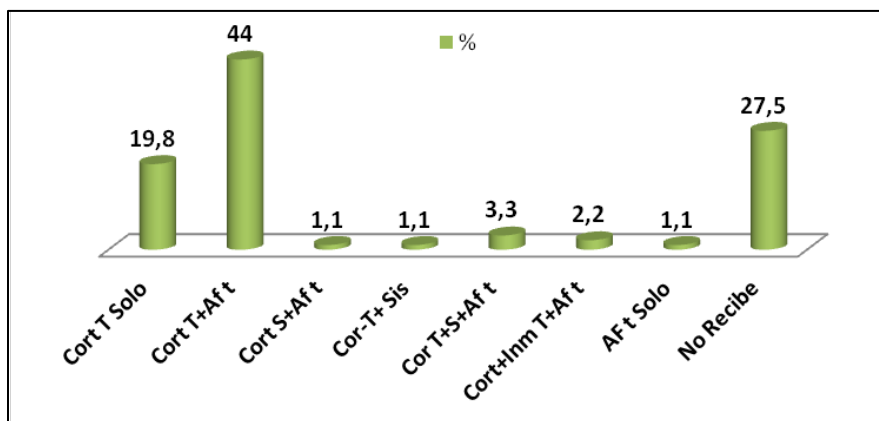
Al comparar diabetes, hepatitis, HTA, enfermedades autoinmunes, tabaco, alcohol alteración psicoemocional, factores irritantes locales, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos finales de LPO y LLO, salvo en el tabaco.

Se encontró que en la muestra final de pacientes con LLO, no había ningún paciente fumador pero sí un 13.1% (n=8) de pacientes que fumaban en el grupo final de LPO. ($p=0,049$)

Consumo de Tabaco-F		NO	SI	Total	$p<0,05$
LPO	Frec	53	8	61	p=0,049
	%	86,9	13,1	100	
LLO	Frec	30	0	30	
	%	100	0	100	
TOTAL	Frec	83	8	91	
	%	91,2	8,8	100	

Tabla 58. Consumo de tabaco en LPO vs. LLO final.

4.8.4.10. Tratamiento farmacológico recibido.

Gráfico 24: Tratamiento farmacológico final recibido en LPO y LLO ($p > 0.05$) (Elaboración propia).

En los 91 pacientes totales de ambos grupos LPO y LLO, el porcentaje mayoritario fue del 44% ($n=40$) para los que recibieron como tratamiento farmacológico corticoide tópico junto con antifúngico tópico y en ambos grupos el 27.5% ($n=25$) de los pacientes no recibieron tratamiento.

No se encontraron diferencias significativas en los tratamientos farmacológicos recibidos en ambos grupos, ($p>0,05$).

4.8.4.11. Nº de veces de tratamiento recibido.

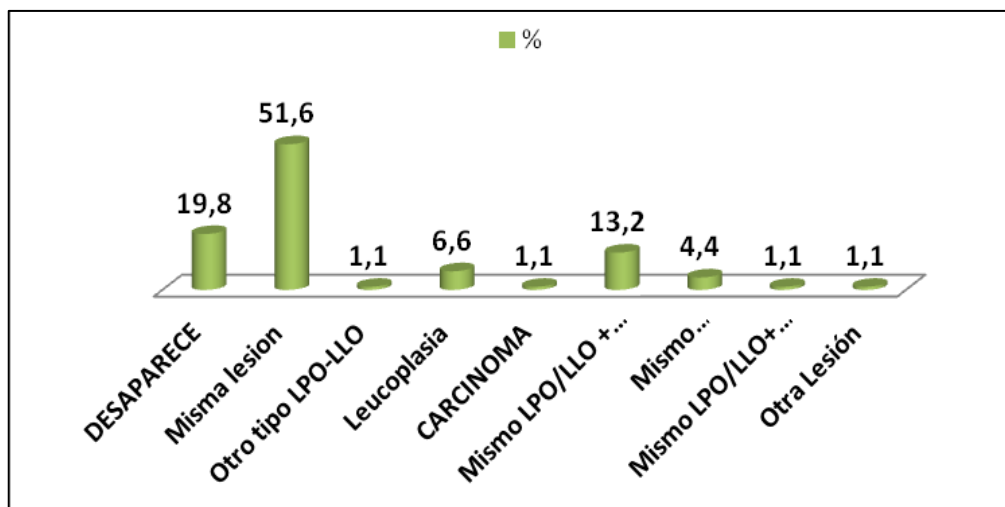
Nº de veces TTº Farmacológico recibido.		0	1-3	≥4	Total	p>0,05
LPO	Frec	13	34	14	61	NS
	%	21,3	55,7	23,0	100	
LLO	Frec	11	13	6	30	
	%	36,7	43,3	20	100	
TOTAL	Frec	24	47	20	91	
	%	26,4	51,6	22	100	

Tabla 59. Número de veces de tratamiento farmacológico recibido en LPO vs. LLO final.

En ambos grupos LPO y LLO($n=91$), se observó que el 51.6% de los pacientes ($n=47$) recibieron tratamiento entre 1 y 3 veces, siendo este el intervalo más frecuente.

Al comparar entre ambos grupos el número de veces que los pacientes recibieron tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, ($p>0,05$).

4.8.4.12. Evolución final de las lesiones.

Gráfico 25: Evolución final de las lesiones LPO y LLO ($p > 0.05$) (Elaboración propia).

Al comparar la evolución de las lesiones finales entre ambos grupos LPO y LLO se comprobó que en los dos la mayoría de las lesiones 51,6% permanecían estables.

El 6.6% ($n=6$) evolucionaron a leucoplasia, 5 casos (8.2%) en el LPO y 1 caso (3.3%) en las LLO. En el LPO tres de las leucoplasias se encontraron en la misma localización que las lesiones originales y dos de ellas en diferente localización, y no presentaron displasia, en las LLO el caso que evolucionó a leucoplasia se encontró en la misma localización que la lesión inicial y presentó displasia.

En las LLO no se halló ningún caso que evolucionara a carcinoma, si un caso (1.6%) que evolucionó a COCE moderadamente diferenciado en el LPO.

4.8.5. Comparación de diferentes variables con la evolución final de las lesiones.

Finalmente se hizo un estudio comparativo relacionando el sexo, tipo de lesión y de su localización inicial con la evolución final de las lesiones. Así como de factores carcinógenos y agravantes (hepatitis-C, enfermedades autoinmunes, tabaco, alcohol, estrés y factores irritantes locales), el tipo de tratamiento farmacológico y número de veces recibido, con la evolución final de las lesiones.

4.8.5.1. Sexo-evolución final de las lesiones.

En el grupo de LPO se encontró, que había una mayor frecuencia en la desaparición de las lesiones iniciales en el sexo masculino que en el femenino, de los 11 casos (100%) de varones con LPO en 4 de ellos (36.4%), las lesiones desaparecen, frente 50 mujeres con lesiones iniciales donde solo desaparecen en 8 (16%) de ellas.

Se observó una mayor frecuencia de evolución de las lesiones hacia leucoplasia, en hombres (n=11) que en mujeres (n=50), siendo del 18.2%(n=2) en el sexo masculino, frente a un 6% (n=3) para el sexo femenino.

Aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p>0,05$).

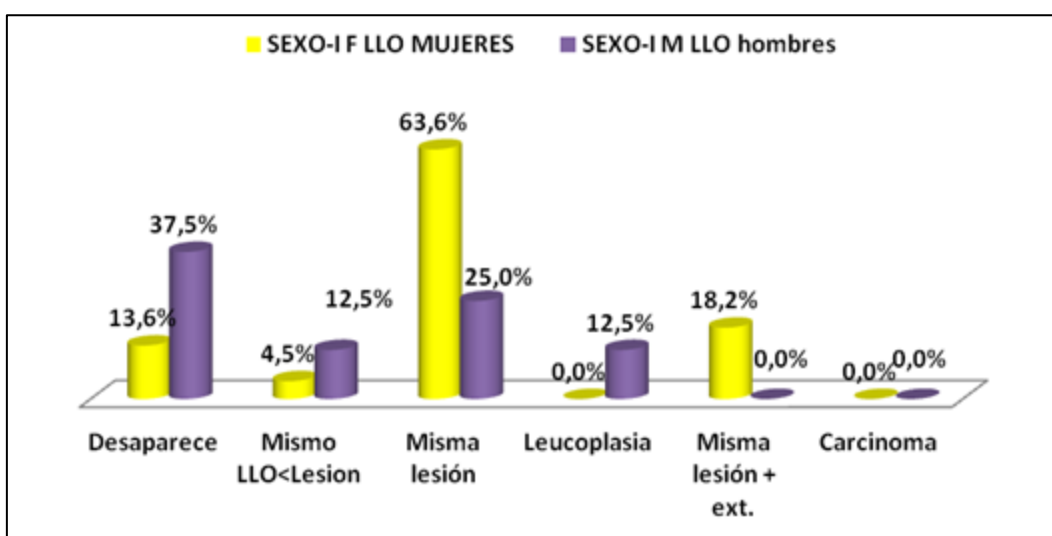


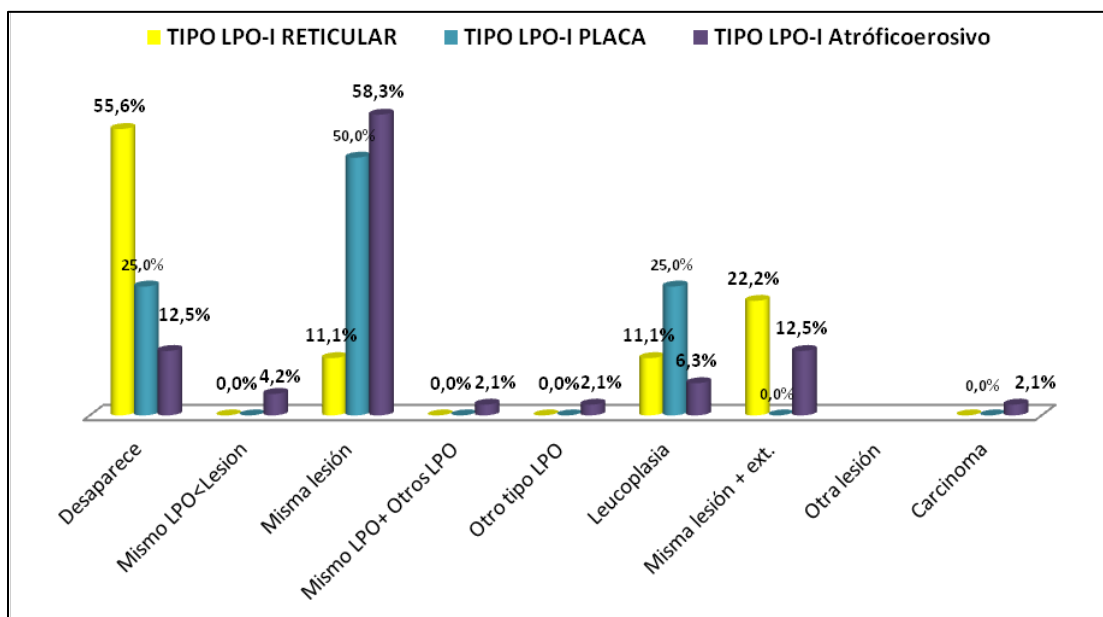
Gráfico 26: Evolución final de las LLO en relación al sexo ($p = 0.27$) (Elaboración propia).

En el grupo LLO, se encontraron diferencias significativas al comparar el sexo con la evolución final de las lesiones ($p=0,027$).

Se halló que las lesiones se mantienen más estables en el sexo femenino (n=22) que en el masculino (n=8), siendo un 63.6% (n=14) en mujeres frente a un 25% (n=2) en los hombres. La evolución a leucoplasia en la mujeres es del 0% frente a un 12.5% (n=1) en el hombre.

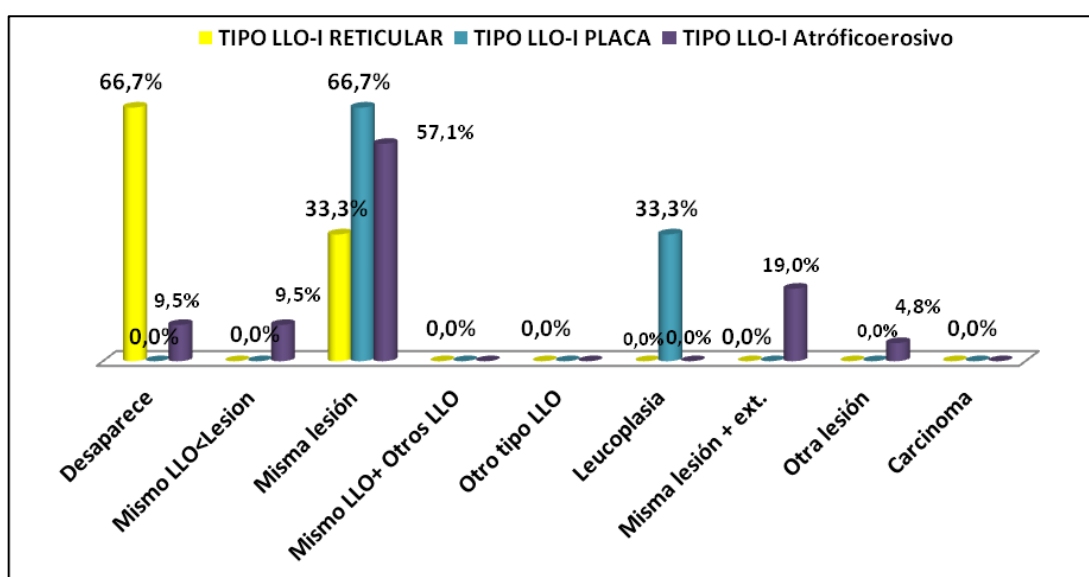
Se observó que había una mayor frecuencia en la desaparición de las lesiones iniciales en el sexo masculino que en el femenino, siendo del 37.5%(n=3) en hombres frente a un 13.6% (n=3) de lesiones que desaparecen en mujeres.

4.8.5.2. Tipo de lesión inicial-evolución final de las lesiones.

Gráfico 27: Evolución final según tipo de lesión de LPO ($p > 0.05$) (Elaboración propia).

Al hacer un estudio comparativo en la evolución del LPO con las lesiones iniciales, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

Se reconoció que de las 9 lesiones iniciales por LPO reticular e de ellas (55%), evolucionan hacia la desaparición. La forma clínica que con más frecuencia se puede transformar en leucoplasia es el tipo de LPO en placa, con un 25% ($n=1$), mientras que el único caso (2.1%) que apareció transformado a carcinoma se asoció a la forma atrófico-erosiva.

Gráfico 28: Evolución final según tipo de lesión de LLO ($p > 0.05$) (Elaboración propia).

Al hacer un estudio comparativo en la evolución con del tipo clínico inicial de LLO, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$), pero al igual que en el liquen, se encontró que de los 6 casos de lesiones que desaparecen, 4 son de las formas clínicas reticulares. De las lesiones que desaparecen, el 66.7% se asocia a formas reticulares, frente a un 9,5% de formas atrófico-erosivas, y ninguna de la forma en placa. El único caso que aparece transformado en leucoplasia, se asocia más frecuentemente a la forma clínica en placa con un 33.3%.

4.8.5.3. Localización inicial – evolución final de las lesiones.

Al comparar la localización inicial en ambos grupos con la evolución final de las lesiones no se encuentran resultados estadísticamente significativos ($p>0,05$).

Pero sí que es valorable destacar que en las lesiones iniciales de LLO, la localización que con mayor frecuencia se asocia con la aparición de leucoplasia es en lengua bilateral.

4.8.5.4. Factores carcinógenos y agravantes – evolución final de las lesiones.

Al comparar hepatitis-C, enfermedades autoinmunes, tabaco, alcohol y alteración psicoemocional, con la evolución final de las lesiones no se encontraron resultados estadísticamente significativos, ($p>0,05$).

Pero si es significativo destacar que:

- En el grupo de LPO, el 37.5% ($n=3$) de los pacientes fumadores pueden evolucionar a leucoplasia, mientras que la evolución a leucoplasia en pacientes no fumadores es de un 3.8% ($n=2$).
- En el grupo de LPO, de los cuatro pacientes que abusan del alcohol (más de tres unidades al día) en el 50% de ellos ($n=2$) la evolución de las lesiones es hacia leucoplasia.
- En ambos grupo LPO y LLO, al relacionar la alteración psicoemocional con la desaparición de las lesiones se ha encontrado, que de las 18 lesiones que desaparecen, 13 pertenecen a pacientes sin alteraciones psicoemocionales y 5 de ellas a pacientes con alteración psicoemocional.

4.8.5.5. Tratamiento farmacológico recibido-evolución final de las lesiones.

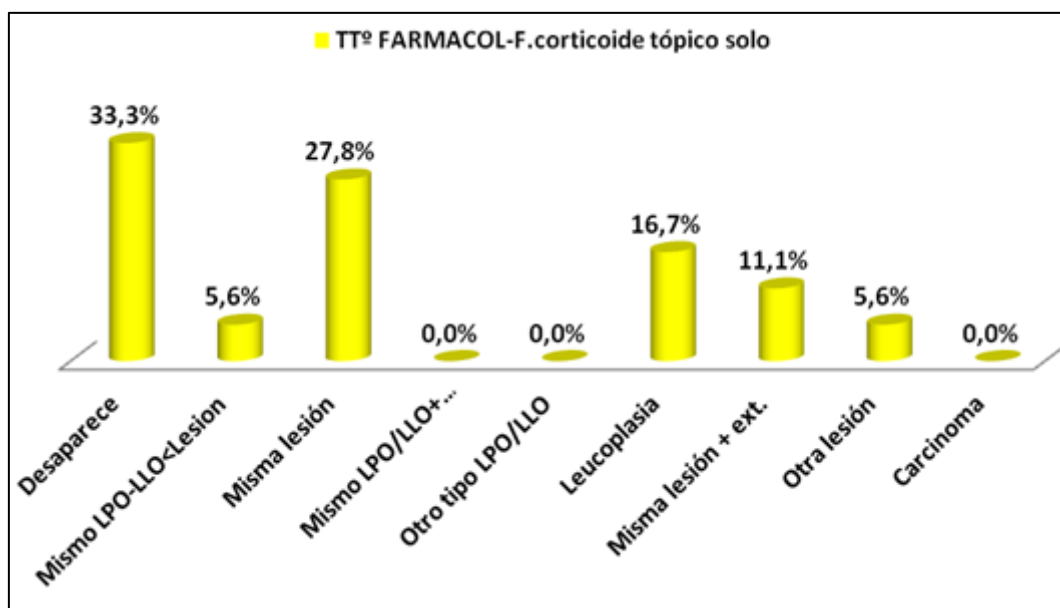


Gráfico 29: Evolución final de las lesiones en LPO y LLO con el uso del corticoide tópico ($p > 0.05$) (Elaboración propia).

En la valoración del tratamiento recibido en relación a la evolución final de las lesiones no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$), destacando que los 18 pacientes que en ambos grupos habían usado corticoide tópico (solo), en 6 de ellos (33.3%) las lesiones desaparecían y 5 de ellos (27%) las lesiones permanecían estables no evolucionando a otra lesión. En el resto de tratamientos estudiados, o en los pacientes que no habían recibido ningún fármaco no se encontró nada relevante.



5. DISCUSSION

5.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio contiene una serie de restricciones que influyen en los resultados obtenidos y, por lo tanto, en las conclusiones derivadas de los mismos.

Una cuestión que limita el estudio es la distinción del diagnóstico entre Liquefación Plano Oral (LPO) y Lesiones Liquefoides Orales (LLO). Se debe considerar, que al ser un estudio retrospectivo la mayor parte de los pacientes habían sido diagnosticados de LPO, debido que hasta 2003, no se publica la nueva clasificación de van der Meij (van der Meij y cols., 2003). Asimismo, el uso rutinario para el diagnóstico de la nueva clasificación no se realiza hasta un año o dos después, por lo que, realmente, muy pocos pacientes fueron diagnosticados desde el principio como LLO. Ello ha obligado a una revisión y un análisis *a posteriori* de los diagnósticos histopatológicos de los pacientes considerados como LPO. Este análisis posterior de los diagnósticos para actualizarlos a la nueva clasificación se realizó por un solo observador, y no se pudo realizar revisión por pares para confirmar los datos. Se ha tenido en cuenta para diagnosticar las LLO el criterio de van der Meij (van der Meij y cols., 2003), de tal manera que los estudios histopatológicos con presencia de displasia se han considerado lesiones liquenoides, obviando la revisión de Fitzpatrick (Fitzpatrick y cols., 2014), que elimina la displasia epitelial de ambas patologías.

Asimismo, es necesario destacar además el problema que presenta esta patología en cuanto a la realización de estudios, sobre todo, de carácter retrospectivo, con este caso. En este sentido, es necesario citar el trabajo publicado por Wang y van der Waal en 2015, donde se demuestra el problema de la sistematización de síntomas, clasificación de la tipología y extensión de las lesiones o de respuesta al tratamiento. En este sentido, se debe recordar, que el LPO, al contrario que otras patologías, no tiene unos criterios de respuesta, tipo RECIST, CHOI o WHO, o no existen criterios de clasificación para la localización y tipología de lesiones. Es necesario insistir, como señala Xue (Xue y cols. 2005), que el LPO tiene unas características morfológicas clínicas propias y una distribución característica, también puede debutar en una variedad de patrones confusos y formas que simulan otras enfermedades

Es por ello, que establecidos los objetivos y la hipótesis del presente trabajo de investigación, la sistematización de la información en categorías ha dependido de la

disponibilidad de los datos clínicos en las historias. No deja de ser necesario, como establecen los autores, la necesidad de normalización para el estudio de esta patología. Asimismo, todos los estudios realizados, ya sean anteriores o posteriores a la modificación diagnóstica de van der Meij, sólo consideran el LPO como enfermedad, eliminando del análisis por subgrupos las LLO, que o bien son consideradas como un tipo de LPO, junto a las formas reticulares, en placas o atróficas-erosivas, o bien son un criterio de exclusión para considerar al paciente parte de la muestra. No hay un estudio diseñado con un sistema de puntuación uniforme, existe una diversidad de parámetros objetivos y subjetivos que se han empleado en los diferentes protocolos usados para el estudio del LPO y de las LLO incluido en este trabajo, por ello es complicado comparar resultados obtenidos con los diferentes estudios. De esta manera, no sólo se podrá realizar estudios retrospectivos con un mínimo de fiabilidad y validez científica, sino además efectuar estudios prospectivos perfectamente controlados.

5.2. SITUACIÓN INICIAL DE LOS PACIENTES.

El análisis de los resultados permite establecer que los datos obtenidos en el presente trabajo se encuadran dentro de los resultados obtenidos por los estudios europeos y americanos publicados. Es necesario destacar, sin embargo, que este trabajo distingue entre Liqueen Oral Plano y Lesiones Liqueenoides, lo que lo diferencia de la mayor parte de los estudios mencionados.

5.2.1.- Características Demográficas

Como se ha comentado en lo referente a las limitaciones de la investigación, sólo a partir de 2003, se establece una diferenciación en las lesiones de este tipo, por lo que realmente existe un número limitado de estudios que establezcan la evolución de ambas lesiones. Sin embargo, ello no es óbice para que se den valores similares en lo que se refiere a la incidencia del LPO y de las LLO en relación a otros estudios. De esta manera, excepto el estudio de van der Meij, que diagnostica un mayor número de pacientes con LLO respecto al LPO (65.11% vs 34.89%), los trabajos de Warnakulasuriya (8.50% vs 44.70%), Budimir (4.1% vs 73.9%) o Carbone (38.00% vs

21.00%, aunque el restante 41% de la muestra correspondía a lesiones no incluidas en ambos grupos), demuestran una incidencia mayor del LPO (Warnakulasuriya y cols., 2011; Budimir y cols., 2014; Carbone y cols., 2012). Es por ello que los datos de la serie del Departamento de Estomatología III se pueden encuadrar dentro de esta tendencia. En lo que respecta a la situación basal de la muestra, los datos del presente análisis refrendan los estudios publicados en lo que se refiere al LPO y a la edad, ya que el diagnóstico de este tipo de lesiones es mayoritario a partir de los 55-60 años. El estudio chino realizado por Xue y el brasileño de Oliveira Alves, sin embargo, obtienen una edad media inferior (50.4 vs 53.8 vs 60.08) (Xue y cols., 2005; Oliveira Alves y cols., 2010). Esto está motivado por el hecho de que la esperanza de vida de la República China y en Brasil, es menor en casi 10 años que la de España por lo que la aparición de esta lesión se produce antes en población china y brasileña que respecto a la española o europea (estudios de Thorn y cols., 1988; Eisen, 2002; Gandolfo y cols., 2004; Ingafou y cols., 2006; Bombeccari y cols., 2011; Budimir y cols., 2014). En lo que se refiere a las LLO, no existen datos en la literatura sobre la media de edad de los pacientes cuando se diagnostica por primera vez, ya que ese dato se presenta conjuntamente con la información referida al LPO, pero los resultados de este trabajo establecen que su diagnóstico es en población más joven, al contrario que el LPO, que se da prevalentemente en población más envejecida (56.67 vs 60.08), siendo los datos muy similares a los presentados por Budimir (67.12 años) (Budimir y cols., 2014). Es más, al comparar los datos, casi la mitad de los pacientes diagnosticados de LLO está en el rango inferior de edad (menor o igual a 55 años), mientras que más de la mitad de los diagnósticos de LPO se encuentra en los grupos siguientes (entre 56 y 65 años, y mayores de 66 años).

En lo que al sexo de los pacientes se refiere, tanto el LPO como LLO se da mayoritariamente en mujeres, tal y como además se destaca en estudios publicados (Thorn y cols., 1988; Bagan Sebastian y cols., 1992; Eisen, 2002; Bermejo-Fenoll y cols., 2010; Ingafou y cols., 2006). Ello puede significar que ambos tipos de lesiones se dan en población prevalentemente femenina. Esto además puede correlacionarse con la ocupación de los pacientes en el momento del diagnóstico, ya que como muestran los resultados tanto para LLO como para LPO, el mayor porcentaje de tipo de ocupación

son las categorías trabajo (43.3% vs 31.1%) y sus labores (33.3% vs 49.2%) seguido de jubilados (20% vs 14.8%). En este sentido, se sabe que el estrés puede influir en el desarrollo de distintas enfermedades, pudiendo estar vinculado a motivos profesionales, no es descartable que facilite los brotes de aparición de las LLO o del LPO. Ingafou presenta datos similares para el caso de la categoría jubilados (15.4%) y superiores en la de trabajadores (55%). En ninguno de los ítems recogido en la serie inglesa se hace referencia a la categoría de este estudio denominada sus labores, que es mayoritaria en las LLO y en el LPO, pudiendo estar incluida en la sección de No Clasificados, pero no es posible de la lectura del artículo aclararlo (Ingafou y cols., 2006;).

5.2.2.- Características Clínicas.

En cuanto a las características clínicas, se puede considerar que el tiempo de la primera visita de todos los pacientes incluidos en el estudio es demasiado largo. En este sentido, entre el primer paciente y el último pasan más de 20 años (1985 – 2008), al contrario que en el resto de estudios que las cohortes de pacientes son mucho más controladas en el tiempo y permiten un periodo de seguimiento mucho más normalizado que en el presente estudio.

En relación al tipo de lesiones, el estudio concuerda con los datos aportados por Eisen, Bermejo-Fenoll, Torrente-Castells o Casparis en lo que a la forma atrófico-reticular se refiere, tanto para LLO como LPO (70% vs 78.7%), seguida de la forma reticular (20% vs 14.8%) y la forma de placa (10% vs 6.6%) (Eisen, 2002; Bermejo-Fenoll y cols., 2010; Torrente-Castells y cols., 2010; Casparis y cols., 2015). Evidentemente estos resultados se contraponen con el estudio clásico de Thorn, y otros más modernos, como el de Ingafou, el de Pakfetrat, el de Oliveira Alves o el de Kaplan, cuyos resultados dan como tipo preponderante la forma Reticular (Ingafou y cols., 2006; Pakfetrat y cols., 2009; Oliveira Alves y cols., 2010; Kaplan y cols., 2012). Es necesario recalcar que en el presente trabajo, los pacientes sólo podían ser clasificados en una de las tres patologías, aunque al diagnóstico presentaran varias de distinto tipo. En caso de que sucediera esto, se optó por establecer como tipología prioritaria la más grave, al contrario que Kaplan que permite la inclusión de un mismo paciente en distintas

localizaciones. Por otra parte, es necesario destacar que los pacientes de esta serie acudían al centro remitidos por otros especialistas para su diagnóstico por presentar lesiones complicadas y síntomas específicos. Esto influye en que la mayor parte de la muestra tendrá LPO o LLO con formas atrófico-erosivas prevalentemente ya que son las que mayoritariamente presentan síntomas.

Por otra parte, la mayor parte de las lesiones va a cambiar su localización dependiendo de qué tipo de lesión sea. En el caso de las LLO, las más destacadas son por frecuencia: la mucosa yugal unilateral, la encía bilateral, la mucosa yugal bilateral y en mucosa yugal bilateral con otras localizaciones incluidas. Por el contrario, en el LPO, la localización inicial se dio mayoritariamente en mucosa yugal bilateral con otras localizaciones incluidas, en mucosa yugal bilateral y en encía bilateral. Se puede observar una variabilidad mayor en el tipo de las LLO respecto al LPO, aunque en este caso, las cifras se refrendan las localizaciones de la mayoría de los estudios (Vincent y cols., 1970; Bagán Sebastián y cols., 1992; Brown y cols., 1993; Eisen, 2002; Xue y cols., 2005; Pakfetrat y cols., 2009).

En cuanto a la extensión de las lesiones, las LLO presentaban un menor número de pacientes con Grado 2 respecto a los Grados 1 y 3 (66.7 vs 13.3 vs 20%), mientras que en el grupo de LPO los grados 2 y 3 estaban presentes en la mayor parte de los pacientes diagnosticados (45.9% vs 49.2% vs 4.9%). Se repiten los datos de los estudios de Oliveira Alves y de Torrente-Castells (Oliveira Alves y cols., 2010; Torrente-Castells y cols., 2010), aunque la serie de Zheng Yu muestra como mayoritarios los pacientes con Grado 1 de extensión de lesiones (51.7%) (Zheng Yu y cols., 2012).

En cuanto a la presencia de síntomas, tanto en el caso del LLO como del LPO (Torrente-Castells 2010), la mayor parte de la población los padeció, siendo el escozor o dolor y el ardor lo que alteraba su calidad de vida. Los datos concuerdan con los estudios realizados y publicados: Pakfetrat(95%), Gümrü (83%) y Budimir (más del 50%, aunque no lo especifica) (Pakfetrat y cols., 2009; Gümrü, 2013; Budimir y cols., 2014). Un porcentaje muy pequeño en ambos grupos (LLO: 13.3% y LPO: 16.4%) fueron asintomáticos, coincidiendo con los bajos valores que hay en esta muestra para el tipo Reticular.

En relación a la afectación a otras mucosas, cabe destacar que apenas existía dicha afectación, aunque fue menor en el caso de las LLO respecto a las de la LPO (6.7% vs 19.7%). En este sentido, se refrendan los datos de los estudios de Eisen, Xue, Ingafou, Pakfetrat o Bermejo-Fenoll (Eisen, 2002; Xue y cols., 2005; Ingafou y cols., 2006; Pakfetrat y cols., 2009; Bermejo-Fenoll y cols., 2010), que establecen que existe afectación en otras mucosas o en piel en un 10-15% de los pacientes diagnosticados de LPO, o incluso superiores, como es el caso del estudio de Kaplan, que llega a reportar hasta un 20.5% de pacientes con lesiones cutáneas (Kaplan y cols., 2012).

5.2.3.- Factores Externos.

En cuanto a factores exógenos, la muestra inicialmente tenía poca incidencia en su mayor parte. Así, la diabetes estaba presente mayoritariamente en el grupo de LLO respecto al de LPO (10% vs 3.3%), pero en total, representa un 5.5% de la muestra. Estos datos para ambos grupos son similares a los presentados por Eisen (5%), Oliveira Alves (5.4%), Budimir (5.2%) y Casparis (6.3%), y tomando exclusivamente los datos del grupo de las LLO, éste se iguala al obtenido por Xue (11.7%), al igual que el estudio de Gümrü (9.7%) (Eisen, 2002; Oliveira Alves y cols., 2010; Budimir y cols., 2014; Casparis y cols., 2015; Xue y cols., 2005; Gümrü, 2013). Por el contrario, los datos aportados por Torrente-Castells son superiores (10%), mientras que los de Zheng Yu son menores (1.4%) (Torrente-Castells y cols., 2010; Zheng Yu y cols., 2012). En general, los datos del presente estudio sobre pacientes diagnosticados con diabetes se mantienen en el rango de incidencia general que oscila entre el 5-10%.

Para la Hepatitis C, se da un patrón similar de resultados, aunque en este caso, el porcentaje pacientes con LLO son un poco menos de la mitad de los que tienen esta patología en LPO (6.7% vs 14.8%). Los datos son similares a los presentados por Torrente-Castells, sobre todo en lo que se refiere a LPO, porque el grupo catalán no recoge datos sobre LLO y a los de Casparis, siendo levemente inferior además respecto a la serie italiana de Gandolfo, en los que la incidencia de Hepatitis C ronda una quinta parte de la población (19.3%) (Torrente-Castells y cols., 2010; Casparis y cols., 2015; Gandolfo y cols., 2011;). Por el contrario, la serie de Bermejo-Fenoll, aporta valores inferiores (2.9%), siendo diferente no sólo respecto al presente trabajo, sino a la serie

de Torrente-Castells (Bermejo-Fenoll y cols., 2010; Torrente-Castells y cols., 2010). Esto podría justificarse porque los tres estudios se realizan en áreas geográficas distintas, pero en principio, la literatura ya ha demostrado que la incidencia del LPO no está relacionada con áreas geográficas, y la prevalencia de Hepatitis C en España está establecida en torno a un 2% a nivel mundial, por lo tanto, no existe una relación clara en este caso (Restrepo Gutiérrez y col., 2011). Otros estudios, como el de Gümrü, recogen datos sobre el porcentaje de pacientes con LPO que además están afectados por el virus de la hepatitis, pero no diferencia entre B y C, por lo que dificulta su comparación (Gümrü, 2013), o la serie de Zheng Yu que indica sólo los pacientes afectados por hepatitis B (Zheng Yu y cols., 2012).

Para la presencia de la hipertensión arterial, sin embargo, los datos presentan valores más igualados, aunque ligeramente elevados para el grupo de LLO (26.7% vs 24.6%). Los datos de hipertensión se asemejan a los de las series de Eisen (21.0%), Bermejo-Fenoll (23.1%), Oliveira Alves (20%), Torrente-Castells o Gümrü (23.8%) (Eisen, 2002; Bermejo-Fenoll y cols., 2010; Oliveira Alves y cols., 2010; Torrente-Castells y cols., 2010; Gümrü, 2013). Por el contrario, el estudio de Budimir presenta valores más elevados (33.6%) y el de Zheng Yu, menores (10%) (Budimir y cols., 2014; Zheng Yu y cols., 2012).

En ambos grupos, además, se dieron casos de pacientes con enfermedades autoinmunes concomitantes a la aparición tanto de las LLO como del LPO (13.3% vs 13.1%) con valores casi idénticos. Estos porcentajes son más elevados de los presentados por Gümrü (4.3%) y por Casparis (1.7%), aunque la serie iraní de Pakfetrat tiene valores muy altos (67%), pero no explica las enfermedades que conforman sus datos (Gümrü, 2013; Casparis y cols., 2015; Pakfetrat y cols., 2009).

En lo que al tabaco se refiere, la muestra se conformaba principalmente de pacientes no fumadores, siendo mayor en el grupo de las LLO (86.7% vs 80.3%). En general estos datos se encuentran a medio camino entre la serie de Zheng Yu (8.3% de fumadores) y las series de Xue, Gandolfo y Casparis con poblaciones de fumadores que están en torno a un cuarto o casi un tercio de incidencia (25.8% vs 27.2% vs 26.0%) (Zheng Yu y cols., 2012; Xue y cols., 2005; Gandolfo y cols., 2011; Casparis y cols., 2015). Por otra parte, los resultados de esta serie, en cuanto a tabaco se refiere, son similares a los

presentados por Oliveira Alves (20%) y Budimir (21.6%) (Oliveira Alves y cols., 2010; Budimir y cols., 2014).

En cuanto al alcohol, se tomó como consumo abusivo del mismo, más de 3 unidades al día, lo que permitió sistematizar los datos con ese corte. El número de consumidores abusivos era menor en el grupo de las LLO (3.3% vs 4.9%) pero en ambos casos, los pacientes o no consumían alcohol, o de consumirlo, era leve o moderado. Los datos demuestran que la población analizada tenía menos consumo abusivo de alcohol que otras series: Xue(24%), Oliveira Alves (29.0%), Zheng Yu (7.9%), Budimir (29.1%) o Casparis (10.5%) (Xue y cols., 2005; Oliveira Alves y cols., 2010; Zheng Yu y cols., 2012; Budimir y cols., 2014; Casparis y cols., 2015). La comparación evidentemente resulta beneficiosa para la serie del presente trabajo de investigación, debido a que las series anteriormente citadas no diferencian el tipo de consumo. Solamente los estudios de Torrente-Castells o Budimir diferencia el tipo de consumo de alcohol (Torrente-Castells y cols., 2010; Budimir y cols., 2014). Es el estudio catalán obtiene valores superiores a los de esta serie (20%) mientras que el estudio croata destaca por sus valores idénticos para el consumo de 5 o más unidades/día (4.9%), pero superiores en el caso del consumo entre 2 y 4 unidades/día (24.2%).

La situación psicoemocional con tratamiento de psicofármacos asociado presenta unos valores dispares en las LLO pero más igualados en el LPO, aunque es preponderante en este segundo grupo (36.7% vs 57.4%). Estos datos, sin embargo, no concuerdan con los publicados por Torrente-Castells (17%) o Gümrü (8.4%), siendo ampliamente superiores (Torrente-Castells y cols., 2010; Gümrü, 2013). Por el contrario, se asemejan a la serie de Pakfetrat donde más de la mitad de la serie (50%) sufría de estrés (Pakfetrat y cols., 2009). Es necesario destacar que no todos los estudios recogen este ítem como tal, ya que, aunque indican los pacientes que tienen otras enfermedades, no señalan si están recibiendo tratamientos, por lo que es muy complicado poder relacionar los datos del presente estudio con las cohortes publicadas.

En cuanto a la presencia de factores irritantes locales, su presencia es minoritaria en la muestra total, aunque es ligeramente superior en el caso de las LLO (30.0% vs 26.2%). Eisen establece también la existencia de factores irritantes en relación con los síntomas del LPO y con la calidad de vida del paciente aunque no aporta datos en su

serie. Sin embargo, si establece que una higiene oral pobre está estrechamente vinculada a la precipitación del LPO (Eisen, 2002).

Por último, muy pocos pacientes habían recibido tratamiento previo al diagnóstico de las LLO o del LPO, aunque este grupo duplicaba los valores (16.7% vs 33.0%). Asimismo, los pacientes tratados tenían mucha más variabilidad clínica en el caso del LPO, respecto a las LLO, existiendo una preferencia en la forma de administración por el uso de los corticoides tópicos, respecto a los corticoides sistémicos, e incluso hacia otros tipo de tratamiento, como los inmunosupresores o los antifúngicos (14.8% vs 3.2% vs 3.2% vs 3.3%). Por el contrario, en el caso de las LLO, para el tratamiento administrado, había prevalecido una cierta preferencia por el uso de corticoides sistémicos y antifúngicos tópicos respecto a los corticoides tópicos (6.7% vs 6.7% vs 3.3%). En este sentido, ninguno de los estudios previamente publicados sobre cohortes retrospectivas recoge esta información, ya que los pacientes con tratamientos previos eran excluidos de los estudios.

5.3. SITUACIÓN FINAL DE LOS PACIENTES

Existen pocas series publicadas en las que se realice un seguimiento de la evolución clínica de los pacientes, por lo que su comparación y revisión respecto a la población del presente trabajo puede resultar escasa. Aparte, la mayoría de los trabajos publicados sobre LPO están centrados en la malignización de esta enfermedad, no habiendo muchos estudios que hayan realizado la evaluación ni la valoración de la evolución clínica.

5.3.1. Características Demográficas.

En relación a las variables demográficas, se puede observar que, en la distribución por edades, el grupo mayoritario en ambas cohortes es el de pacientes mayores de 66 años, a pesar de ser menores en las LLO respecto al LPO (46.7% vs 54.1%). Revisando los datos en relación a la edad final de los pacientes, se puede observar que en el caso del LPO, la distribución es más escalada en general en los tres grupos de edad, mientras que en las LLO, la distribución no es lineal, habiendo una disminución en cuanto a frecuencia en el grupo de población entre 56 y 65 años para posteriormente

incrementarse drásticamente. La media de edad se incrementa pasando en las LLO de 56.67 a 62.37 años y en el LPO de 60.08 a 66.72 años. Respecto a la ocupación de los pacientes, las categorías mayoritarias pasan a ser, tanto para LLO como LPO, sus labores (36.7% vs 50.8%), jubilados (30% vs 29%) y trabajadores (26.7% vs 16.4). Las LLO presentan unos porcentajes más igualitarios respecto al LPO, donde los valores son más dispares.

5.3.2. Características Clínicas.

En el apartado de características clínicas, más de la mitad de los pacientes en ambos grupos realizaron la última revisión a partir del año 2006 (LLO: 60%. LPO: 57.4%), siendo los valores nulos o escasos en los periodos anteriores (antes de 1995 y del 1996 al 2000) para empezar a concentrarse en el quinquenio de 2001 a 2005 (LLO: 26.7%. LPO: 29.5%). Esto y los datos de la visita de cierre del estudio, que se llevaron a cabo a lo largo de los años 2008 y 2009, sirven para confirmar el periodo de seguimiento medio y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico.

La media del intervalo de años de seguimiento de los pacientes es similar en ambas cohortes, siendo ligeramente inferior en el caso de las LLO respecto al LPO (5.70 vs 6.39), al igual que la desviación, que es inferior a la misma en casi un año (4.504 vs 5.329). El seguimiento de esta serie, sin embargo, es más corta que la del estudio de Thorn, cuyos pacientes tenían una media de seguimiento de 7.5 años, Budimir con 7.6 años o Warnakulasuriya con 9.04 años, pero más amplio que el estudio de Ingafou, con una media de 2.91 años, Shue Sang, con 3.53 años, Torrente-Castells con 1.51 años o el de Zheng Yu, con 3.37 años (Thorn y cols., 1988; Budimir y cols., 2014; Warnakulasuriya y cols., 2011; Ingafou y cols., 2006; Shue Sang y cols., 2011; Torrente-Castells y cols., 2010; Zheng Yu y cols., 2012). Por el contrario, se asemeja a la de Gandolfo, que da un seguimiento a los pacientes de 4.9 años, aunque exista una diferencia de casi ocho meses, que puede ser obviada al contextualizar la muestra con el resto de series, que tienen periodos más dispares, como por ejemplo la de Xue, que supera los 40 años, ya que es una cohorte histórica (1963 – 2003), o la de van der Meij (4.48 años) (Gandolfo y cols., 2004; Xue y cols., 2005; van der Meij y col., 2011). Se debe considerar además, que las series mencionadas solo consideran el LPO. Por el

contrario, la serie de van der Meij, que analiza los dos diagnósticos presenta datos más dispares. En el caso del LPO los pacientes tienen un periodo medio de seguimiento de 4.65 años, inferior a la de esta serie que se establece en 6.39 años, mientras que en la de las LLO, la media se establece en 4.48, y por lo tanto, también resulta menor respecto a la media del presente estudio que está calculada en 5.70 años (van der Meij y col., 2011).

En torno a un tercio de los pacientes realizaron mayoritariamente más de cuatro visitas, siendo el grupo de LLO inferior respecto al del LPO (30% vs 36.1%), seguidos de otro grupo de pacientes que realizó sólo una visita, siendo mayoritario en este caso los diagnosticados por LLO (40% vs 24.6%). De la lectura de los resultados se puede deducir, por lo tanto, que los pacientes con LLO realizaron en su mayoría una o dos visitas, mientras que los de LPO realizaron un número mayor. Esto puede deberse a la gravedad de las lesiones o a la necesidad de tratamiento. También es factible hipotetizar que aquellos pacientes que tuvieron tratamiento más continuado precisaron de una monitorización más exhaustiva, por lo que hubo un mayor número de visitas. El tiempo medio entre las revisiones se estableció en seis meses, según el modelo establecido por Gandolfo (Gandolfo y cols., 2004).

Los datos finales de la tipología de las lesiones en la visita de final de estudio, demuestran que más de la mitad de los pacientes tenían lesiones atrófico-erosivas, menores en número en el caso de las LLO (60% vs 67.2%), mientras que en el restante porcentaje de la muestra, las lesiones habían desaparecido de manera similar en ambas cohortes, a pesar de ser levemente superior en el caso del LPO (16.7% vs 18%). Cifras similares presenta el estudio danés de Thorn, donde un 17% de los pacientes obtuvieron remisiones completas de las lesiones (Thorn y cols., 1988). Por otra parte, los pacientes diagnosticados de LLO eran más numerosos que los de LPO en los tipos reticulares (13.3% vs 8.2%) y en placa (10% vs 6.6%). Esto en parte concuerda con los datos de Thorn en cuanto a la evolución clínica, que demuestra que parte de los pacientes con lesiones de forma atrófico-erosiva al diagnóstico habían disminuido, pero que aquellos que no las tenían las habían desarrollado, finalizando con un 40% de pacientes afectados por la forma más perniciosa de LPO (Thorn y cols., 1988). De la misma manera, las formas reticulares también habían disminuido notablemente, a

pesar de que hubo lesiones de nueva aparición (2%). Por último, las lesiones con forma de placa son las que más estables se demostraron manteniéndose su frecuencia. Se debe considerar, al comparar la serie danesa con la serie de este trabajo de investigación, que los resultados al diagnóstico inicial, no concordaban en cuanto a distribución, ni en las LLO ni en el LPO, pero si es posible comparar la tendencia que se da en la evolución de las lesiones según su tipología. De esta manera, se destaca que las formas reticulares tienden a su desaparición, mientras que las de placa se mantienen, independientemente del mantenimiento o no de factores externos (por ejemplo, tabaco). En cuanto a las formas atrófico-erosivas, se establece que su desaparición suele darse en los dos primeros años desde el diagnóstico, pudiendo existir exacerbación o brotes posteriores en el tiempo (Thorn y cols., 1988; Xue y cols., 2005).

Aunque la tasa de lesiones desaparecidas no es muy grande, porque no llega al 20% en ambas cohortes, si es interesante destacar que existen posibilidades de remisiones completa y parcial en ambos tipos de lesiones, lo que en parte concuerda con el estudio de Thorn, Ingafoú y con el de Kaplan (Thorn y cols., 1988; Ingafoú y cols., 2006; Kaplan y cols., 2012). Éste último, demostraba tasas de remisión de hasta el 80% con tratamientos basados en corticoides y otros fármacos y con evaluaciones y seguimientos monitorizados. Sin embargo, estos resultados que *a priori*, son positivos e impactantes, resultan incompletos ya que no se diferencia que porcentaje alcanzan la remisión completa y la parcial, ni durante cuánto tiempo, ni si existen posteriores recaídas.

Estos datos de la tipología de las lesiones se relacionan con los resultados de la localización final de las lesiones. Así, existe una quinta parte de los pacientes en los que las lesiones desaparecen, siendo menor el resultado en las LLO que en el LPO (16.7% vs 18%). En cuanto a los valores de las frecuencias, se puede establecer cierta semejanza en determinadas categorías entre las LLO y el LPO en los casos de mucosa yugal bilateral con otras localizaciones (20% vs 36%), en mucosa yugal y encía bilaterales (6.7% vs 6.6%) y en mucosa yugal bilateral (16.7% vs 16.4%). Por otra parte, los datos para el resto de localizaciones resultan dispares entre las LLO y el LPO, como sucede en la categoría de encía bilateral con otras localizaciones (3.3% vs 11.5) o en la

encia bilateral (16.7% vs 8.2%), sobre todo porque las LLO tienen mayor número de localizaciones respecto al LPO, aunque su frecuencia sea menor. Esta variabilidad se encuentra reflejada también en las series publicadas, ya que excepto la mucosa yugal que es la localización más común, oscilando entre el 92-96% (Thorn y cols., 1988; Brown y cols., 1993; Eisen, 2002; Xue y cols., 2005; Ingafou y cols., 2006; Bermejo-Fenoll y cols., 2010; Oliveira Alves y cols., 2010; Kaplan y cols., 2012; Casparis y cols., 2015), las siguientes son distintas. En el caso de Xue, la segunda localización fue la lengua (32.3%), seguida del labio (31%), datos que se repiten en el caso del estudio brasileño de Oliveira Alves (Xue y cols., 2005; Oliveira Alves y cols., 2010). De igual manera, para Ingafou, el segundo lugar era también la lengua (32.6%), pero el tercero era la encía (13.1%), como sucede también para el estudio de Kaplan (Ingafou y cols., 2006; Casparis y cols., 2015). Por el contrario, para Bermejo-Fenoll, el segundo lugar era ocupado por la encía (57.1%) y el tercero por la lengua (54.4%) (Bermejo-Fenoll y cols., 2010).

En relación a la extensión de las lesiones, hubo una serie de pacientes que no tuvieron lesiones al final del estudio, con valores similares entre las LLO y el LPO (16.7% vs 18%), coincidiendo además con la remisión, que ya se ha comentado anteriormente. Las LLO, al igual que el LPO tuvieron su mayor porcentaje en el grupo de dos y tres localizaciones (40% vs 39.3%) y en más de tres (30% vs 41%), aunque en este último caso, fue mayor la incidencia del LPO. Las lesiones en una sola localización son más comunes en las LLO que en el LPO, donde son casi inexistentes (13.3% vs 1.6%), centrándose, como se ha comentado, en un mayor número de localizaciones. Estos datos coinciden con los resultados de otros estudios retrospectivos como por ejemplo el de Thorn, donde la mayor parte de los pacientes tenían entre 2 y 3 localizaciones afectadas por el LPO (Thorn y cols., 1988). El estudio de Xue, por ejemplo, demuestra que aquellos pacientes que tenían lesiones atrófico-erosivas, se detectaban también la presencia de lesiones de forma reticular de manera concomitante (Xue y cols., 2005). Incluso en el estudio de Ingafou se demuestra que los pacientes generalmente presentan lesiones que afectan a distintas localizaciones contemporáneamente y pudiendo llegar a ser de distinto tipo (Ingafou y cols., 2006). Asimismo, la serie de Bermejo-Fenoll demuestra que casi tres cuartas partes de los pacientes (70%)

diagnosticados de LPO pueden llegar a tener de media tres localizaciones, vinculadas en su caso a la forma reticular del liquen, ya que en su cohorte, la forma reticular era la más representada, seguida de la forma atrófica-erosiva (Bermejo-Fenoll y cols., 2010). Por otra parte, Zheng Yu demuestra que los pacientes afectados en múltiple localizaciones llega casi a la mitad de su muestra (48.7%), siendo valores un poco más elevados que los de la cohorte del presente trabajo (Zheng Yu y cols., 2012).

La presencia de síntomas, por otra parte, fue menor en las LLO que en el LPO (60% vs 67.2%). Aunque en este apartado ninguno de los estudios realizó un análisis de los síntomas en la finalización del estudio, sí se puede establecer que su presencia está vinculada al tipo de lesiones que padecen los pacientes, sobre todo las atrófico-erosivas. Si se compara esta variable con el tipo de lesiones finales presentes en la población, se puede observar que los valores coinciden con la forma atrófico-erosiva, por lo que es factible relacionar ambos ítems. En este sentido, se ratifican los datos de los resultados iniciales al diagnóstico en esta serie y la información publicada al respecto que ya ha sido citada (Pakfetrat y cols., 2009; Gümrü, 2013; Budimir y cols., 2014).

Por último, la afectación en otras mucosas o en piel está poco representada en la muestra en lo que se refiere a las LLO aunque en el LPO llega a representar hasta un quinto de la población (3.3% vs 21.3%). Se puede observar un incremento respecto a la afectación inicial en el caso del LPO, sin embargo se produce un descenso en el caso de las LLO. Aunque no existen datos finales en otras cohortes, en general se mantienen los datos de los estudios de Eisen, Xue, Ingafou, Pakfetrat o Bermejo-Fenoll (Eisen, 2002; Xue y cols., 2005; Ingafou y cols., 2006; Pakfetrat y cols., 2009; Bermejo-Fenoll y cols., 2010). Mientras que se sabe por la literatura que la piel es una de los tejidos extraorales más afectados, existe además una gran variabilidad clínica sobre otras localizaciones, ya que distintos estudios han encontrado diversas localizaciones a parte de las clásicas (oral y cutánea), como es el caso de Ingafou (genitales) o Pakfetrat (pelo y uñas) (Ingafou y cols., 2006; Pakfetrat y cols., 2009).

5.3.3.- Factores Externos

En cuanto a los factores externos, la diabetes presentó en la última evaluación de los pacientes datos similares a los de su incidencia en población sana, siendo sin embargo mayores en el grupo de las LLO versus el de los LPO (13.3% vs 8.2%). Estos resultados siguen la estela de los estudios anteriormente citados, por lo que se pueden establecer que sus cifras están normalizadas.

Para la hepatitis C, los resultados se mantienen iguales que al diagnóstico siendo menor en el caso de las LLO (6.7% vs 14.8%). Los datos no son consistentes con las pocas series publicadas que analizan este ítem, por lo que realmente son necesarios más estudios y más datos para poder establecer si existe una correlación directa entre esta enfermedad y la aparición de este tipo de lesiones o si por el contrario, es de carácter puntual o vinculado a otros factores.

Para la hipertensión arterial, tampoco se dan al final del estudio grandes diferencias con los datos basales, manteniéndose los datos de LLO por debajo de los de LPO (26.2% vs 33.3%).

En cuanto a las enfermedades autoinmunes, su presencia sigue siendo menor en la cohorte de las LLO (13.3% vs 18%), y aunque se demuestra su influencia en este tipo de enfermedades, no queda claro, según los estudios, cuál de las enfermedades autoinmunes tiene más predominio en el desarrollo de las LLO y del LPO.

Los valores de consumo de tabaco demuestran que la población es muy poco fumadora, ya que los valores no son muy altos, e incluso nulos en el caso de los afectados por LLO (0% vs 13.1%). En cuanto al consumo abusivo de alcohol, aunque no es frecuente en la muestra, es casi la mitad en el grupo de las LLO (3.3% vs 6.6%).

Por otra parte, al cierre del estudio, los valores en relación al estado psicoemocional con tratamiento de fármacos, seguía siendo dispar para las LLO, en cuanto que el número de pacientes afectados es menor que los diagnosticados con LPO (30% vs 44.3%).

La presencia de factores irritantes locorregionales, por el contrario, presenta datos igualitarios tanto en las LLO como en el LPO con una variación mínima (26.7% vs 26.2%), lo que sugiere que en los pacientes que no tuvieron respuesta al tratamiento, hubo un aumento de las lesiones. Por otra parte, puede darse que aquellos pacientes con LLO

leves que no recibieran tratamiento empeoraran haciendo que la lesión fuera más dañina.

Respecto al tratamiento farmacológico recibido, las preferencias se decantaron hacia la combinación de corticoide tópico y antifúngico por igual en ambas ramas, siendo ligeramente menor la de las LLO (43.3% vs 44.3%). Una segunda opción de tratamiento fue la aplicación de corticoide tópico, también menor el porcentaje de pacientes en el caso de las LLO (16.7% vs 21.3%) y, curiosamente la tercera opción fue la de no administrar tratamiento y mantener seguimiento de las lesiones, siendo las LLO las que destacaron respecto al LPO (40.0% vs 21.3%). En el caso del LPO, además, hubo otras combinaciones, pero con pocos pacientes. De esta manera, el 5% de la población recibieron combinaciones de corticoides tópico y sistémicos junto a un antifúngico (4.9%), y en menor cantidad, recibieron la combinación de corticoide, con inmunosupresores tópico y antifúngico (3.3%). Las combinaciones de corticoides tópicos y sistémicos y la de corticoide sistémico y antifúngico, apenas superaron el 1% (en ambos casos, 1.6%). La elección de tratamiento coincide con lo publicado, como se demuestra por el estudio de Thorn, donde la combinación elegida para tratar a los paciente fue la de corticoides y antifúngicos (28%) seguida de antifúngicos (10%) (Thorn y cols., 1988). Aunque los porcentajes no se aproximan a los de esta serie, es necesario considerar que en la serie danesa, sólo el 38% de los pacientes recibieron tratamiento. Por otra parte, los datos de la serie de Kaplan, demuestran una preferencia por el uso de corticoides tópicos (80.7%), seguidos de retinoides (23.3%) y en menor escala corticoides sistémicos (11.1%) o inmunosupresores (10.5%) (Kaplan y cols., 2012). En el estudio de Gümrü, también los corticoides tópicos fueron el tratamiento de elección mayoritario (48.6%), siendo una minoría (1.1%) los que recibieron la combinación de corticoides tópicos y sistémicos. A parte, también se optó por el uso de antifúngicos en un número reducido de pacientes (1.1%) que desarrollaron candidiasis oral (Gümrü, 2013). De la misma manera, en el estudio de Budimir, el único tratamiento disponible para los pacientes fueron los corticoides, siendo mayoritaria la forma de administración tópica (49.9%), seguida de la intralesional (5.3%) y la sistémica (0.8%) (Budimir y cols., 2014). Por último, en la serie de Casparis, los tratamientos de elección fueron corticoides tópicos (50%) y retinoides

(7.8%), estos últimos además demostraron eficacia con remisiones parciales en los casos otro tipo de lesiones de epitelios con displasia. Además, 7.7% de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente de las lesiones, aunque en este sentido el artículo no aporta más información al respecto (Casparis y cols., 2015). Como se puede observar, los estudios mencionados demuestran hasta qué punto el algoritmo de Scully sobre tratamiento en LPO ha sido protocolizado y normalizado en la práctica clínica (Scully y cols., 2000). Evidentemente, estos datos no se corresponden con los tratamientos administrados en la cohorte del presente trabajo de investigación, ya que se debe de considerar que la población tenía lesiones de la forma atrófico-erosiva en mayor porcentaje que las de otros estudios. Aunque en un principio, el tratamiento de elección en esta serie fue la combinación de corticoides tópicos con antifúngicos, se puede considerar, que a nivel general existe una preferencia hacia el uso de corticoides, sobre todo tópicos y a su combinación con otros fármacos (antifúngicos). La administración de tratamiento fue variable en función de las necesidades de los pacientes, aunque la mayor parte de ellos recibió entre 1 y 3 tratamientos durante el seguimiento del estudio, siendo menor su valor en el caso de las LLO (43.3% vs 55.7%). Otro porcentaje importante fue el de aquellos pacientes que recibieron 4 o más aplicaciones de tratamiento, aproximándose los valores entre aquellos con LLO y LPO (20.0% vs 23.0%).

Por último, hubo una serie de pacientes que se mantuvieron sin tratamiento pero con monitorización y seguimiento de las lesiones, siendo más habitual este procedimiento en el caso de las LLO que en el del LPO (36.7% vs 21.3%). Estos datos se ven respaldados por la media de tratamientos en ambas series, siendo muy similares entre las LLO y el LPO (2.07 vs 2.46), aunque siendo en principio las LLO las menos dañinas, los pacientes recibieron un número máximo de tratamientos mayor que el de la serie de LPO (LLOmax: 13 vs LPOmax: 11).

La evolución de las lesiones fue variada, aunque en ambas cohortes hubo hasta un quinto de pacientes en los cuales hubo remisión completa, es decir, las lesiones desaparecieron tanto en las LLO como en el LPO (20.0% vs 19.7%). La mitad de la población se mantuvo estable, con la misma lesión sin modificaciones, aunque el porcentaje fue superior en el caso de la LLO (53.3% vs 50.8%), y casi un tercio de la

muestra presentó progresión de la lesión. En este caso, sin embargo, su desarrollo fue distinto y existe una mayor variabilidad clínica: la gran parte de las progresiones se debieron a que la lesión se mantuvo en la misma localización pero se extendió, siendo los resultados similares en las LLO y en el LPO (13.3% vs 13.1%). Además, en el caso del LPO, sólo en un paciente (1.6%) existió la aparición de una segunda lesión de LPO, y en el caso de las LLO, la lesión evolucionó hacia otro tipo de lesión distinta en un solo caso (3.3%).

En cuanto a malignización de las lesiones, se desarrollaron varias leucoplasias y un carcinoma. En el caso de las LLO, sólo existió un caso con leucoplasia (3.3%), mientras que en el del LPO, su número aumenta a 5 casos (8.2%). En la cohorte del LPO, sólo un paciente fue diagnosticado de carcinoma oral de células escamosas (1.6%). Estos datos se pueden encontrar también en las series publicadas. Así, por ejemplo, ya Holmstrup, destaca que el 1.08% de los casos en su serie desarrollaron lesiones eritroplásicas, casi todos con displasia (Holstrup y cols., 1979). De ese porcentaje, además, se diagnosticaron dos carcinomas orales tras un seguimiento con una mediana de 3.6 años. También el estudio posterior de Thorn demostró una incidencia similar de las malignizaciones del LPO, al haber un pequeño número de pacientes (1.5%) que desarrollaron carcinomas orales (Thorn y cols., 1988). Eisen publicó una incidencia menor en el caso de los tumores (0.6%), aunque se comprobó que habían evolucionado en la misma localización de la lesión inicial y que además era atrófico-erosiva (Eisen, 2002). Todo esto, además demuestra a partir del modelo publicado por Gandolfo, donde tras analizar los pacientes que se transforman en carcinomas (2.23%), se establece que ni el consumo de alcohol ni el tabaco son elementos desencadenantes de la lesión. Si se demuestra que todos los pacientes que desarrollaron carcinomas (estadios iniciales) fueron en los dos primeros años desde el diagnóstico de la lesión y que la mayor parte de ellos tenían de inicio lesiones de forma atrófico-erosivas (1.74%), aunque el restante (0.49%) tenía lesiones de forma reticular (Gandolfo y cols., 2004). Estos datos en relación a que las lesiones de forma atrófico-erosivas pueden transformarse en carcinoma, se encuentran también en la serie china de Xue, donde el 0.59% de los pacientes evolucionaron hacia un carcinoma habiendo sido diagnosticados de LPO de forma atrófico-erosiva. En estos 4 pacientes además, si

había hábito tabáquico y consumo de alcohol en tres de ellos, con lo cual contradice el modelo de Gandolfo, sobre todo teniendo en cuenta la media de tiempo entre el diagnóstico de LPO y el diagnóstico de carcinoma fue de 9 años, con un rango de entre 3 y 21 años (Xue y cols., 2005). Los datos de Ingafou corroboran los resultados de Xue, ya que en la serie inglesa, la malignización se produjo en 1.9% de los pacientes, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial del LPO de 7 años (Ingafou y cols., 2006). El tipo de lesión en el que se desarrollaron los carcinomas fueron mayoritariamente las formas atrófico-erosivas (1.4%), aunque minoritariamente también se encontraron lesiones con forma de placa en los restantes pacientes (0.5%). Los estudios de Pakfetrat y Torrente-Castells corroboran las series comentadas anteriormente, en cuanto a incidencia, ya que la malignización del LPO es baja, estableciéndose entre un 0.5% y un 5% según estos estudios y tras un periodo desde el diagnóstico de la lesión relativamente largo, como se ha revisado en las cohortes mencionadas (Pakfetrat y cols. 2009; Torrente-Castells y cols., 2010). Bombeccari demuestra además que los carcinomas tienden a desarrollarse en la misma localización del diagnóstico inicial. En su caso, del 2.44% que malignizaron a carcinoma, 2.14% coincidieron en la lengua como localización tanto del LPO como del tumor posterior (Bombeccari y cols., 2011). Por último, tanto el estudio de Warnakulasuriya como el de Casparis demuestran que si a parte del LPO, en la lesión se produce una evolución a displasia o leucoplasia, existe una probabilidad de desarrollar carcinoma oral, y que incluso el grado de la displasia puede ser considerado como un marcador predictivo del carcinoma (Warnakulasuriya y cols., 2011; Casparis y cols., 2015).

En esta serie, el caso que evoluciona a carcinoma oral de células escamosas, se ajusta a la literatura, en cuanto al tipo de lesión de LPO, que era de forma atrófico-erosiva, como en la mayor parte de las series, y también en su evolución, ya que desde LPO, pasó a desarrollar una leucoplasia con displasia para posteriormente transformarse a carcinoma. La localización del tumor se dio en el mismo sitio donde se había diagnosticado el LPO, en su caso la encía, aunque el periodo de generación del tumor fue más amplio, coincidiendo en tiempo con la serie de Torrente-Castells, en 10 años (Torrente-Castells y cols., 2010).

La malignización en el caso de las LLO ha sido poco estudiada, ya que sólo van der Meij y Warnakulasuriya incluyen este tipo de lesiones en sus estudios (van der Meij y col., 2011; Warnakulasuriya y cols., 2011). En este sentido, en la serie holandesa, la evolución desde las LLO hacia otras formas potencialmente malignas o carcinomatosas se da en un 2.08%, mientras que en el estudio inglés sólo se produce en 1.7%. Los valores en principio, tienden a ser similares con los de la incidencia en el LPO, como se han revisado, pero también es cierto que desde el cambio de en la clasificación del LPO, no hay apenas estudios sobre LLO. Por otra parte, analizando el caso específico, se pueden encontrar similitudes con lo descrito en la literatura sobre malignización de las lesiones de LPO, a pesar de ser distintas. En el diagnóstico, la localización se da en la mucosa yugal bilateral y es del tipo atrófico-erosivo. Posteriormente, existe una evolución hacia una leucoplasia con displasia severa que se encuentra localizada en la mucosa yugal bilateral, por último el paciente no fuma ni bebe. En este sentido, muchas de las características de la malignización a carcinoma comentadas anteriormente se repiten en este mismo caso, tales como la repetición de la localización o la forma de la lesión (coincidiendo con la forma atrófico-erosiva). Evidentemente no existen suficientes datos al respecto, siendo necesarios más estudios en este tipo de lesiones, para verificar, si como en este caso, los datos del LPO pueden servir de base para establecer un algoritmo para la malignización de las LLO.

5.4. COMPARATIVA INICIAL vs FINAL

Este apartado de la discusión se articulará en función del diagnóstico de LPO y de LLO, analizando las distintas variables en cada uno de ellos, para poder estudiar su evaluación clínica.

5.4.1.- Serie diagnosticada de LPO.

5.4.1.1.- Características Clínicas

Para el LPO, en relación al tipo de lesiones, se observa que las de forma reticular desaparecen en un porcentaje bastante alto, si se las compara con las de forma en placa o las atrófico-erosivas (44% vs 25% vs 12.5%) que tienden al mantenimiento, sobre todo en el caso de las formas en placa. Resulta evidente, que la evolución de las

formas reticulares en este estudio, coincide con los datos publicados en la serie danesa de Thorn, que demuestran que en el caso de este tipo de lesiones, existe una remisión de las mismas (26%) o una estabilización (71%) (Thorn y cols., 1988). Evidentemente, los porcentajes no pueden ser similares, porque las características de la muestra danesa y del presente trabajo no tienen apenas coincidencias, pero el patrón de resultados de ambas cohortes presenta puntos comunes. Es más, mientras en la serie danesa, hubo lesiones reticulares de nueva aparición en un número mínimo de pacientes (5%), en esta serie, no se dio.

En los estudio de Xue, Ingafou, Pakfetrat, Oliveira Alves, Torrente-Castells y Budimir, las lesiones de forma reticular también son mayores que en esta serie (53.1% para el estudio chino, 94.3% en el inglés, 77% en el iraní, 81.8% en el brasileño, 66% en el caso español y 64.8% en el croata), aunque al contrario de Thorn, no explican si hubo remisión en estos pacientes, o si hubo lesiones de nueva aparición (Xue y cols., 2005; Ingafou y cols., 2006; Pakfetrat y cols., 2009; Oliveira Alves y cols., 2010; Torrente-Castells y cols., 2010; Budimir y cols., 2014; Thorn y cols., 1988). Sin embargo, tanto Ingafou como Pakfetrat y Oliveira Alves distinguen que la forma reticular está asociada a otras formas de LPO, especialmente a la forma atrófico-erosiva en su presentación. Asimismo, Kaplan valida estos resultados en cuanto a incidencia de la forma reticular, pero en su caso, contabiliza en la misma categoría las lesiones con forma de placa con las de forma reticular, por lo que no es posible establecer ni distinguir la incidencia real de cada una (Kaplan y cols., 2012). En el caso de este estudio, además, se demuestra que las formas reticulares, que no fueron tratadas por protocolo, tuvieron procesos de remisión, tanto parcial como total.

Por otra parte, en las lesiones con forma en placa, se observa una estabilización general, coincidiendo con el estudio de Thorn, aunque a diferencia de este, en el que al final existe un incremento nimio (del 1%), en esta serie se da la desaparición de la lesión en uno de los cuatro pacientes afectados, y por lo tanto se obtiene una tasa de remisiones del 25% (Thorn y cols., 1988). Es cierto también, que no se pueden considerar estos datos adecuadamente contrastados, puesto que a diferencia de otros estudios (Thorny cols., 1988; Ingafou y cols., 2006), en esta cohorte, el porcentaje de pacientes con diagnóstico original de LPO con forma en placa era pequeño (6.6%), al

igual que el estudio de Budimir (5.7%) (Budimir y cols., 2014). Por el contrario, la forma atrófico-erosiva, aporta datos más interesantes: aunque gran parte de los pacientes mantienen las lesiones (85.7%), existe un pequeño grupo que se beneficia del tratamiento y que remite completamente (12.5%), mientras que un paciente tuvo una transformación de la lesión de atrófica-erosiva a placa (2.1%), pero su incidencia en relación al resto de pacientes es ínfima. Otros estudios, confirman esta evolución, como es el caso de Thorn, en el que existe una desaparición de las lesiones en un 14% de los pacientes (Thorn y cols., 1988). En este sentido, los estudios que aportan datos sobre tratamiento en relación a esta forma de lesión, no aportan suficientes datos en relación a la respuesta, y solo se puede citar el estudio de Kaplan (Kaplan y cols., 2012). Para la localización de las lesiones, la encía es la localización donde se producen un mayor número de remisiones, ya que las lesiones desaparecen. Sin embargo, se trata de una localización que no es mayoritaria, como se ha comentado anteriormente en el apartado 2.2., ya que la mayor parte de la muestra de este estudio tiene la mucosa yugal como su localización tipo. En este sentido, los datos de evolución sobre la localización son totalmente dispares a los publicados (Vincent y cols., 1970; Bagán Sebastián y cols., 1992; Brown y cols., 1993; Eisen, 2002; Xue y cols., 2005; Pakfetrat y cols., 2009), donde se destaca en general una disminución de las lesiones en la mucosa yugal.

En cuanto a la extensión de las lesiones, la variabilidad aumenta. Aquellos pacientes que tenían afectada una sola localización, se mantuvieron estables (33.3%) o tuvieron una remisión (66.6%), que fue el caso mayoritario. En cuanto a los pacientes que tenían entre 2 y 3 localizaciones, la mayoría se mantuvo estable (67.9%), mientras que hubo remisión completa en el 19.7% y sólo el 14.3% aumentaron las localizaciones. Por el contrario, los pacientes de la cohorte que tenían 4 o más localizaciones, en su mayoría aumentaron el número de las mismas (70.0%), mientras que solamente un 16.7% disminuyó el número de localizaciones pasando a lesiones en 2 o 3 lugares, y en el restante 13.3% las lesiones desaparecieron. En este sentido, aunque no hay una significación estadística se puede establecer un patrón en cuanto al valor predictivo de la extensión de lesiones, ya que a mayor número de lugares afectados, menor probabilidad de desaparición o disminución del número de las mismas. Estos datos

concuerdan con las series de Thorn, Ingafou y Kaplan, que son los que más claramente revisan la evolución clínica del LPO (Thorn y cols., 1988; Ingafou y cols., 2006 y Kaplan y cols., 2012).

La presencia de síntomas relacionados con el LPO son los que en esta serie presentan datos de significación estadística ($p = 0.021$). Es más, parece lógico pensar que, como se señalan en la mayoría de los estudios (Eisen, 2002; Xue y cols., 2005; Ingafou y cols., 2006; Pakfetrat y cols., 2009; Bermejo-Fenoll y cols., 2010; Torrente-Castells y cols., 2010; Oliveira Alves y cols., 2010; Gümrü y cols., 2013; Budimir., 2014), las lesiones de LPO están asociadas a distintos síntomas por lo que en los casos en los que existe remisión, sobre todo cuando la lesión desaparece, los síntomas también. Xue, en este sentido, demuestra que los síntomas están ligados también a la localización de las lesiones y a su tipo (Xue y cols., 2005). Es por ello, que el estudio chino demostró que las lesiones con forma atrófico-erosivas eran las que mayor número de síntomas tenían, al contrario que las reticulares. Por otra parte, la localización en mucosa yugal y lengua también facilitaban la presencia de síntomas y la disminución de la calidad de vida del paciente. Por último, el estudio chino no encontró relación entre el tipo de lesión y su localización.

En la afectación a otras mucosas y a piel, se da una estabilización general en todo el proceso de seguimiento de los pacientes de LPO. Sólo se presentó un caso en el que se dieron lesiones extraorales, pero no se pudo demostrar significación estadística.

5.4.1.2.- Factores Externos

En cuanto a los factores exógenos, en la presente serie analizada no se han encontrado significaciones estadísticas en relación a la evolución del LPO excepto para las alteraciones psicoemocionales. En este caso, la significación estadística ($p = 0.021$) se dio en cuanto a la asociación entre la presencia de este tipo de alteraciones y los brotes de LPO. De esta manera, al final del estudio, aquellos pacientes que al diagnóstico habían presentado alteraciones psicoemocionales (57.4%) disminuyeron hasta un 25.7%. Esta disminución demuestra unos datos finales más similares a los publicados por Torrente-Castells y Gümrü, donde por otra parte, no se recoge si la alteración emocional se mantiene en la evolución de las LPO (Torrente-Castells y cols.,

2010; Gümrü, 2014). En este sentido, la disminución del número de pacientes con este tipo de alteración puede estar relacionada con la ocupación. Al final del estudio, se ha podido observar que el grueso de la población está formado por las categorías jubilados y sus labores, descendiendo el número de pacientes que trabaja, por lo que se podría considerar su relación. Sin embargo, no existen datos publicados que puedan demostrar esta correlación, por lo que sería necesario realizar estudios en este sentido.

Por otra parte, al igual que otros estudios (Eisen, 2002, Torrente-Castells y cols., 2010), se ha demostrado asociación entre hábito tabáquico y el LPO, con significación estadística ($p = 0.049$). Esta asociación no se ha dado para el hábito enólico aunque como señala Xue, no deja de ser factores de riesgo para la malignización (Xue y cols., 2005).

5.4.1.3.- LPO: Modelo de paciente.

El paciente tipo de LPO de esta serie es una mujer con una media de edad de 60 años y que al diagnóstico o bien trabaja o se dedica a sus labores. Esta paciente acude por primera vez a consulta entre 2001 y 2005, y se le diagnostica un LPO con forma atrófico-erosiva que estará localizado en la mucosa yugal bilateral y otras localizaciones porque su LPO afectará a 4 o más de ellas, aunque no habrá afectación extraoral inicial. Se trata de una paciente relativamente sana, ya que no padece ni diabetes, ni hepatitis C, ni HTA, ni enfermedades autoinmunes, no tiene hábito tabáquico ni consumo de alcohol abusivo, pero si presenta alteración del estado psicoemocional. Por último, no padece de factores irritantes y no ha recibido tratamiento previo al diagnóstico del LPO. Al finalizar el seguimiento, la paciente tendrá más de 66 años y estará jubilada o seguirá dedicada a sus labores. Su última visita fue posterior al año 2006, y seguramente fuera evaluada en junio de 2008. En este sentido la forma del LPO seguiría siendo atrófico-erosiva y se mantendría en la misma localización original, afectando a otras localizaciones, aunque no extra-orales. Seguiría siendo una mujer relativamente sana en cuanto factores de riesgo se refiere y seguramente su alteración psicoemocional ha descendido relativamente. Ha recibido entre 1 y 3 tratamientos y existe una preferencia en el mismo hacia la combinación de

corticoides y antifúngicos tópicos. A pesar de que la lesión de LPO se mantuvo, se aliviaron los síntomas asociados a la misma y hubo una mejora en la calidad de vida. Por último, este prototipo de paciente padece una lesión crónica y no ha desarrollado ninguna lesión maligna (carcinoma), u otras potencialmente malignas (leucoplasias o eritroplasias).

5.4.2.- Serie diagnosticada de LLO.

5.4.2.1.- Características Clínicas

Para el LLO, en relación al tipo de lesiones, se observa que las de forma reticular desaparecen en un porcentaje bastante alto, si se las compara con las de forma en placa o las atrófico-erosivas (33.3% vs 0% vs 14.3%) que tienden al mantenimiento, especialmente en el caso de las formas en placa. No es posible establecer ningún tipo de comparación porque no existen en la literatura datos sobre las lesiones liquenoides orales estudiadas de manera independiente, y el artículo de van der Meij (van der Meij y col. 2011), presenta este tipo de lesión como base para el desarrollo de lesiones malignas, no realizando un análisis descriptivo de la muestra. Tampoco el estudio de Carbone 2012, aporta información relevante, salvo para determinadas variables que serán comentadas en el respectivo apartado. Sin embargo, es posible establecer similitudes con el grupo de LPO analizado en el presente trabajo, verificando que existen similitudes en cuanto a la evolución de las lesiones. Evidentemente, los datos de los estudios mencionados en el epígrafe 4.1.1, en relación al LPO no son concluyentes puesto que se tratan de dos patologías diversas. Es más, en el caso de las LLO, las lesiones o desaparecen o se mantienen en la misma forma del diagnóstico, no pasando de una forma a otra como sí sucede en el LPO. En cuanto a la desaparición de las lesiones, en el total de pacientes con LLO, existe una remisión del 16,7%, datos que concuerdan con los del LPO y con los de la literatura en general (Thorn y cols., 1988; Kaplan y cols., 2012).

Para la localización de las lesiones, la mucosa yugal unilateral que es la localización preponderante al diagnóstico disminuye drásticamente, pero otras localizaciones se incrementan, como es el caso de la mucosa yugal bilateral con otras localizaciones o sola y la encía bilateral. Esto indica que en las LLO se produce una mejoría en la lesión

original pero con el tiempo, se extiende a otras localizaciones. Esta información coincide en parte con los datos publicados (Brown y cols., 1993; Eisen, 2002; Xue y cols., 2005; Pakfetrat y cols., 2009), donde se destaca en general una disminución de las lesiones en la mucosa yugal, pero se contrapone a los datos de LPO del presente trabajo.

En cuanto a la extensión de las lesiones, se mantiene la mayor parte del grupo de pacientes con dos o tres localizaciones (40%), disminuyendo respecto al diagnóstico (66.7%). Esta diferencia del 26.7% es debida a que el 5.8% de los pacientes (2 casos) reducen la extensión a una localización, mientras que en el 9% (3 pacientes) se da la desaparición de la lesión. Por otra parte, el 11.9% restante (4 casos) evolucionan a cuatro o más localizaciones. En cuanto a las lesiones en una única localización (4 pacientes), el 50% de ellas se mantienen, mientras que las restantes desaparecen. Por último, las lesiones que afectaban a cuatro o más localizaciones la mayoría de ellos se mantuvieron estables (83.3%), mientras que solo un caso (16.7%) redujo su extensión a entre 2 y 3 localizaciones. Como se puede observar, existe una menor evolución positiva en este sentido respecto al LPO, ya que existe un menor número de remisiones completas y parciales, aumentando eso sí, el número de estabilizaciones. Todo esto explica por qué en el apartado anterior referido a localización de lesiones, aumentan otras localizaciones distintas al final del estudio, ya que la remisión tiende a darse en la lesión principal, y no en la extensión. En este sentido, mientras que los datos del grupo de LLO sobre remisiones (16.7%) concuerda en líneas generales con la literatura del LPO (Thorn y cols., 1988; Ingafo y cols., 2006; Kaplan y cols., 2012), respecto al mismo grupo en este trabajo, la remisión completa es menor.

En relación a los síntomas, las LLO muestran una mejoría en los mismos, ya que los pacientes asintomáticos se incrementan en un 16.7%, pasando de 7 casos a 12. Esta diferencia coincide en valor con el porcentaje de pacientes con remisiones completas (16.7%), por lo que es posible establecer que en aquellos pacientes en los que las lesiones desaparecieron dejaron de tener síntomas concordando con los datos publicados al respecto en el caso de LPO (Eisen, 2002; Xue y cols., 2005; Ingafo y cols., 2006; Pakfetrat y cols., 2009; Bermejo-Fenoll y cols., 2010; Torrente-Castells y cols., 2010; Oliveira Alves y cols., 2010; Gümrü, 2013; Budimir y cols., 2014).

En relación a la afectación extraoral, sólo el 3.3% (1 paciente) desarrolló afectación a otras mucosas o piel, al finalizar el estudio, disminuyendo respecto al momento del diagnóstico (2 casos: 6.7% de los pacientes).

5.4.2.2.- Factores Externos

En cuanto a los factores exógenos, en la presente serie analizada no se han encontrado significaciones estadísticas en relación a la evolución de las LLO. En este sentido se puede considerar que este grupo de pacientes es mucho más sano que el del LPO. Durante el estudio, por ejemplo, el 13.3% de pacientes fumadores dejan el hábito tabáquico y en cuanto al consumo abusivo de alcohol, se mantuvo igual respecto al inicio, habiendo un solo paciente.

En lo que se refiere a la presencia de enfermedades concomitantes, no hubo nuevos diagnósticos de hepatitis C y enfermedades autoinmunes, aunque se diagnosticaron nuevos casos de diabetes (con un incremento en la muestra del 3.3% que representa un caso) y de HTA. Esta última patología tiene más variabilidad, ya que en relación al momento del diagnóstico, el número de casos con HTA se incrementa en un 13.6% (3 nuevos casos), aunque también se da un incremento en los pacientes que no la padecen de un 3.3%, al haber un paciente que pasa de un grupo a otro. Esto hace suponer que en el momento del diagnóstico dicho paciente tenía HTA pero posiblemente se tratase de un proceso episódico que se resolvió.

Por último, tanto para las alteraciones psicoemocionales como para la presencia de irritantes, se da un descenso en ambas variables al final del estudio. En cuanto al estado emocional existe una disminución del 6.7% (es decir dos pacientes), que dejan de padecer este tipo de alteraciones, mientras que el caso de los factores irritantes, estos desaparecen en un 3.3% (1 paciente) del grupo de las LLO.

5.4.2.3.- LLO: Modelo de paciente.

El paciente tipo de LLO es una mujer con una media de edad de 56.67 años, que trabaja o se dedica a sus labores y que ha sido diagnosticada a partir de 2001 en adelante, con LLO de forma atrófico-erosiva. La lesión se encuentra localizada en mucosa yugal unilateral, aunque hay otras dos o tres localizaciones afectadas, entre

ellas, la encía. Al diagnóstico de la patología la paciente tenía síntomas, pero no presentaba afectación extraoral. Se trata de una paciente relativamente sana, ya que no padece ni diabetes, ni hepatitis C, ni HTA, ni enfermedades autoinmunes, no tiene hábito tabáquico ni consumo de alcohol abusivo y tampoco presenta alteración del estado psicoemocional. Por último, no padece de factores irritantes y no ha recibido tratamiento previo al diagnóstico del LLO. Al finalizar el seguimiento, la paciente tendrá una media de 62.37 años y estará jubilada o dedicada a sus labores. Su última visita fue posterior al año 2006, y seguramente fuera evaluada en junio de 2008. En este sentido la forma de las LLO seguiría siendo atrófico-erosiva y la lesión principal habría desaparecido, lo que no excluye la posibilidad de mantener afectación en otras localizaciones, aunque no extra-orales. Seguiría siendo una mujer relativamente sana en cuanto factores de riesgo se refiere y ha recibido entre 1 y 3 tratamientos y existe una preferencia en el mismo hacia la combinación de corticoides y antifúngicos tópicos. A pesar de que la lesión de LLO se mantuvo en la evaluación final, se aliviaron los síntomas asociados a la misma y hubo una mejora en la calidad de vida. Por último, este prototipo de paciente padece una lesión crónica y no ha desarrollado ninguna lesión maligna (carcinoma), u otras potencialmente malignas (leucoplasias o eritroplasias).

5.5.- CONSIDERACIONES SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LA MUESTRA GENERAL.

Por último, y a modo de resumen, al comparar la extensión de las lesiones en el diagnóstico, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.015$) en cuanto al número de las mismas en función de la lesión, demostrando, que en el LPO, existe con mayor frecuencia más de tres localizaciones afectas versus las LLO, donde la mayor parte de los pacientes tienen entre dos y tres localizaciones. Estos datos se corresponden con los de Oliveira Alves y de Torrente-Castells (Oliveira Alves y cols., 2010; Torrente-Castells y cols., 2010).

También se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.030$) al comparar la afectación extraoral en los grupos finales. De esta manera, la evolución del LPO está asociada a la presencia de este tipo de afectaciones, coincidiendo con la

literatura en una mayor frecuencia en piel (Eisen, 2002; Xue y cols., 2005; Ingafou y cols., 2006; Pakfetrat y cols., 2009; Bermejo-Fenoll y cols., 2010; Kaplan y cols., 2012). Además, tanto el LPO como las LLO muestran una evolución similar en cuanto a las lesiones se refiere, ya que se da una estabilización generalizada (entre el 50-60%), seguida de una exacerbación del 20-30% y de una remisión del 20% (Thorn y cols., 1988; Ingafou y cols., 2006; Kaplan y cols., 2012). Sin embargo, la desaparición de las lesiones iniciales se dio en hombres mayoritariamente que en mujeres (37.5% vs 13.6%).

Para completar el análisis se realizó un estudio multivariable comparativo entre ambas lesiones considerando el sexo, tipo de lesión y de su localización inicial con la evolución final de las lesiones, incluyendo además factores carcinógenos y agravantes (hepatitis-C, enfermedades autoinmunes, tabaco, alcohol, estrés y factores irritantes locales), el tipo de tratamiento farmacológico y número de veces recibido, con la evolución final de las lesiones.

Para el subgrupo de LPO se concluyó que había una mayor frecuencia en la desaparición de las lesiones iniciales en el sexo masculino que en el femenino (36.4% vs 16.0%). En cuanto a la evolución de las lesiones hacia leucoplasias, se obtuvo una mayor frecuencia en hombres que en mujeres, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Para el subgrupo de las LLO, se obtuvieron diferencias significativas al comparar el sexo con la evolución final de las lesiones ($p=0,027$), siendo más estables en mujeres que en hombres (63% vs 25%), mientras que la evolución a leucoplasias se dio, por el contrario, en hombres y no en mujeres (12.5% vs 0%).



6. CONCLUSI ONES

7. CONCLUSIONES

1. En nuestra serie de pacientes de este trabajo se han obtenido 67,03% de LPO y 32,96% de LLO.
2. En el momento del diagnóstico se encontró una mayor extensión de las lesiones en el LPO que en las LLO.
3. En el seguimiento clínico a lo largo del tiempo de las lesiones LPO y LLO se encontró en general una tendencia a la estabilidad de las mismas. Las lesiones que más desaparecieron son las reticulares, siendo las de forma en placa las que más se mantuvieron en el tiempo. En algunos casos se observó la remisión de las lesiones y solo en un caso hubo transformación maligna.
4. Respecto a la estabilidad de las lesiones, se encontró diferencias significativas siendo mayor en las mujeres que en los hombres.
5. El tratamiento más utilizado ha sido la aplicación tópica de corticoide más antifúngico, su utilización ha contribuido a una mejoría de las lesiones erosivas en ambos grupos.
6. En la evolución de la enfermedad se ha encontrado que la afectación extraoral es mayor en el LPO que en la LLO.

En el futuro sería necesario realizar más estudios de la ELO diferenciando LPO y LLO, así como consensuar sistemas de catalogación uniformes.



7. BIBLIOGRAFIA



Abbate G, Foscolo A.M, Gallotti M, Lancella A, Mingo f. Neoplastic transformation of oral lichen: case report and review of the literature. *ActaOtorhinolaryngol Ital.* 2006;26:47-52.

Adreassen JO. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1968;1:31-42.

Aguirre Urizar JM. Letter to the Editor: Oral Lichenoid Disease. A New classification proposal. *Med Oral Patol Oral Bucal.* 2008;13:224.

Aguirre Urizar JM, Bagan JV, Rodriguez C, Jimenez Y, Diaz De Rojas, Ponte A. Efficacy of mometasonafuroatemicroemulsion in the treatment of erosive-ulcerative oral lichen planus: pilot study. *J Oral PatholMed.* 2004;33:381-5.

Al-Hashimi I, Schifter M, Brennan M, Migliorati CA, Axéll T, Bruce A.J, [et al]. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *OralSurg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(suppl 1):S25.e1-12.

Allen CM. Is lichen planus really premalignant?. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85:34.



Bagan JV, Aguirre JM, del Olmo JA et al. Oral lichen planus an chronic liver disease: a clinical and morphometric study of the oral lesions in relation to transaminase elevation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.1994;78:337-42.

Bagan JV, Scully C. Recent advances in Oral Oncology 2007: Epidemiology, aetiopathogenesis, diagnosis and prognostication. Oral Oncol. 2008;44:103-8.

Bagan-Sebastian JV, Milián-Masanet MA, Peñarrocha-Diago M, Jiménez Y. A clinical study of 205 patients with oral lichen palnus. J Oral Maxillofac Surg. 1992;50: 116-8.

Bagan-Sebastian JV, Donat JS, Peñarrocha M, Millán MA, Sanchis JM. Oral lichen planus and diabetes mellitus. A clinico-phatological study. Sci Stomal Odontol. 1993; 36:3-6.

Bagan-Sebastian JV, Ramón C, Gonzalez LL, Diago M, Millán MA, Cors R, [et al]. Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998;85:532-6.

Bagan-Sebastian JV. Medicina y Patología Bucal. Valencia: Medicina oral; 2013.

Bascones-Ilundain C. Apoptosis en el liquen plano oral [Tesis doctoral]. Madrid: [S. n.]; 2004

Bascones-Ilundain C, Gonzalez-moles MA, Carrillo de Albornoz A, Bascones-Martinez A. Liquen plano oral (I). Aspectos clínicos, etiopatogénicos y epidemiológicos. Av. Odontoestomatolo 2006;22:11-19.

Bascones-Ilundain C, Gonzalez-moles MA, Campo-Trapero J, Bascones-Martinez A. Liquen plano oral (II). Mecanismos apoptóticos y posible malignización. Av. Odontoestomatolo 2006;22:21-31.

Bascones C, Gonzalez-Moles MA, Esparza G, Bravo M, Acevedo A, Gil-Montoya J.A, Bascones A. Apoptosis and cellcyclearrest in oral licuen planus Hipótesis in theirpossibleinfluenceonitsmalignattarnsformation. Arch Oral Biol. 2005;50:873-81.

Bermejo-Fenoll Ambrosio, López-Jornet Pía. Liquen plano oral. Naturaleza, aspectos clínicos y tratamiento. RCOE [online]. 2004;9:395-408.

Bermejo-Fenoll A, López-Jornet P. Diagnóstico diferencial de las lesiones blancas en mucosa oral. Med Oral. 2003;8:156.

Bermejo-Fenoll A, López-Jornet P, Camacho Alonso F, Saura Ingles A, Panchon Ruiz A. Morphometric analysis of the doursum linguae in patients with Lichen Planus. Med Oral Patol Cir Bucal. 2009;14:388-92.

Bermejo-Fenoll A, Sanchez–Siles M, López-Jornet P, Camacho Alonso F, Salazar–Sanchez N. Premalignant nature of oral lichen planus. A retrospective study of 550 oral lichen planus patients from south-eastern Spain. Oral Oncol. 2009;45:e54-6.

Bermejo-Fenoll A, BermejoMD, Botella R, Bagan JV. Lichen planus with simultaneous involvement of the oral cavity and genitalia. Oral Surg Oral Med Pathol. 1990;69:209-16.

Bermejo-Fenoll A, López-Jornet P. Familiar oral lichen planus:presentation of six families. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;102:E12-5.

Bermejo-Fenoll A, Sanchez-Siles M, López-Jornet P., Camacho-Alonso F., Salazar-Sánchez N. A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain. *J Oral Pathol Med*. 2010;39:491–6.

Blanco Carrión A. Liquen plano oral. Madrid: Ediciones Avances Médico-Dentales; 2000.

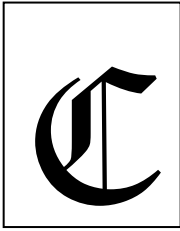
Blanco CA, Otero E, Peñamaria M, Diniz M. Diagnóstico del liquen plano oral. *AvOdontoestomato*. 2008;24:11-31.

Bombecari GP, Guzzi G, Tettamanti M, Gianni AB, Baj A, Pallotti F, Spadari F. Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;112:328-34.

Borstein M, Kalas A, Altermatt HJ, Buser D. Oral lichen planus and malignant transformation: A retrospective follow-up study of clinical and histopathologic data. *Quintessence Int*. 2006;37:261-71.

Brown RS, Bottomley W.K, Puente E, Lavigne GJ. A retrospective evaluation of 193 patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 1993;22:69-72.

Budimir V, Richter I, Andabak-Rpgulj A, Vucévić-Bpras V, Budimir J, Brailo V. Oral Lichen Planus-retrospective study of 563 Croatian Patients. *Med Oral Patol Oral Bucal*. 2013;19:e255-60.



Chainani N, Silverman S, Lozada-Nur F, Mayer P, Watson J. Oral Lichen Planus. Patient profile, disease progression and treatment responses. JADA. 2001;132:901-9.

Cardozo AL, Moura-Castro C, Figueiredo M, Cuzzi T, Ramos e Silva M. Oral lichen planus and dermal dendrocytes. Actas Dermosifiliogr. 2009;100:46-52.

Camacho-Alonso F, López-Jornet P, Bermejo-Fenoll A. Gingival involvement of Oral Lichen Planus. J Periodontol. 2007;78:640-4.

Campisini G, Giovannelli L, Aricò P, Lama A, Di Liberto C, Ammatuna P, D'Angelo M. HPV DNA in clinically different variants of oral leukoplakia and lichen planus. Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004;98:705-11.

Canto AM, Müller H, Freitas RR, Santos PS. Oral lichen planus (OLP): clinical and complementary diagnosis. An Bras Dermatol. 2010; 85:669-75.

Carbone M, Arduido P.G, Carrozzo M, Gandolfo S, Argiolas M.R, Bertolusso G, [et al]. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. Oral Dis. 2009;15:235-43.

Carbone M, Broccoletti R, Gambino A, Carrozzo M, Tanteri C, Calogiouri PL, [et al]. Clinical and histological features of gingival lesions: A 17-year retrospective analysis in a northern Italian population. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012;17:e555-61.

Carbone M, Goss E, Carrozzo M, Castellano S, Conrotto D, Broccoletti R, [et al]. Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up. J Oral PatholMed. 2003; 32:323-9.

Carrozzo M. Oral diseases associated with hepatitis C virus infection. Part 2. Lichen planus and other diseases. 2008;14:217-28.

Carrozzo M, Thorpe R. Oral lichen planus: a review. Minerva Stomatol. 2009;58:519-37.

Casparis S, Borm JM, Tektas S, Kamarachev J, Locher MC, Damerau G, [et al]. Oral lichen planus (OLP), oral lichenoid lesions (OLL), oral dysplasia, and oral cancer: retrospective analysis of clinicopathological data from 2002-2011. Oral MaxillofacSurg. 2015;19:149-56.

Cawson RA, Odell EW. Precancer oral. En: Cawson RA. Fundamentos de Medicina y Patología Oral. Madrid: Elsevier; 2009. 261-76.

Cerero R, García- Nuñez JA, García MJ. Líquen plano oral. RCOE. 1997;2:643-60.

Cerero R. Líquen Plano Oral. En: Echeverría García JJ. El manual de odontología. Madrid: Elsevier; 2007. 253-9.

Cerero R, García MJ. Tratamiento del Líquen plano oral. Med oral 2004;9:124.

Cerero R, Moreno LA, Serrano C, Esparza G. Diagnóstico diferencial de las lesiones blancas orales. RCOE. 2000;5:285-98.

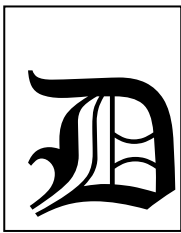
Cerero R. Malignización del líquen plano oral. Av. Odontoestomatol. 2008;24:97-103

Chainani-Wu N, Silverman S.Jr, Louzada-Nur F, Mayer P, Watson JJ. Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. J Am Dent Assoc. 2001;132:901-9.

Chainani-Wu N, Purnell DM, Silverman S. Oral leukoplakia development in patients with pre-existing oral lichen planus. J Calif Dent Assoc. 2015;43:35-9.

Cortés-Ramírez DA, Gainza-Ciraouqui ML, Echebarria-Goikouria MA, Aguirre Urizar JM. Oral lichenoid disease as a premalignant condition: The controversies and the unknown. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009;14:118-22.

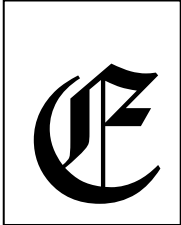
Cortés-Ramírez D. Análisis histológico e inmunohistoquímico de los subtipos de Enfermedad liquenoide oral [Tesis doctoral]. Bilbao: [S. n.]; 2014.



De Rossi SS, Ciarrocca K. Oral Lichen Planus and Lichenoid Mucositis. Dent Clin N Am. 2014; 58:299–313.

Duffey DC, Eversole LR, Abemayor E. Oral Lichen Planus and Its Association with Squamous Cell Carcinoma: An Update on Pathogenesis and Treatment Implications. Laryngoscope. 1996;106:357-62.

Dubreuil W. Histologie de lichen plan dextmuqueux. Annales de Dermatologie et Venereologie 1906;7:123-6.



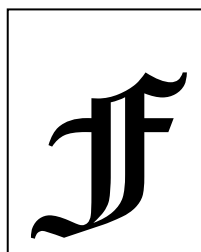
Edwards PC, Kelsch R. Oral Lichen Planus: Clinical Presentation and Management. Journal de l'Assoc. 2002;68:494-9.

Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: A study of 723 patients. J Am Acad Dermatol. 2002;46:207-14.

Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian J-V, Thongprasom K. Number V. Oral Lichen planus. Clinical features and management. Oral dis. 2005;11:338.

Eisemberg E. Oral Lichen Planus: A benign Lesion. J Oral Maxillofac Surg. 2000;58:1278-85.

Epstein J, Wan L.S, Gosky M, Zhang L. Oral lichen planus: progress in understanding its malignant potential and the implications for clinical management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003;96:32-7.



Fang M, Zhang W, Chen Y, He Z. Malignant transformation of oral lichen planus: a retrospective study of 23 cases. Quintessence Intern. 2009;40:235-41.

Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:100-8.

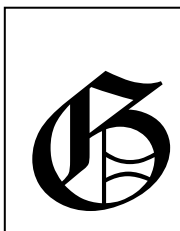
Fatahzadeh M, Rinaggio J, Chiodo T. Squamous cell carcinoma arising in an oral lichenoid lesion. *J Am Dent Assoc* 2004;135:754-9.

Fedele S, Lo Russo L, Mignogna C, Staibano S, Porter SR, Mignogna MD. Macroscopic classification of superficial neoplastic lesions of the oral mucosa: A preliminary study. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:100-6.

Fernández-González F, Vázquez-Álvarez R, Reboiras-López D, Gándara-Vila P, García-García A, Gándara-Rey JM. Histopathological findings in oral lichen planus and their correlation with the clinical manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16:e641-6.

Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral Lichen planus and oral lichenoid lesions. *J Am Dent Assoc*. 2014;145:45-56.

Fundaró S, Spallazani A, Ricchi E, Carriero A, Perrone S, Giusti G, [et al]. Squamous-Cell Carcinoma Within Anal Lichen Planus. Report of a case. *Dis Colon Rectum*. 1998;111-4.



GainzaCiraqui ML. Caracterización de las cepas del género *Candida* aisladas en pacientes con enfermedad liquenoide oral y leucoplasia oral [Tesis doctoral]. Bilbao: [S. n.]; 2012.

Gándara-Rey JM, Diniz FM, Gándara VP, Blanco CA, Suárez PJM, Gracia GA. Malignant Transformation of oral lichenplanus in lingual location: report of a case. *Oral Oncol.* 2004;40:1-4.

Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M, Brocchetto R, Carbone M, Pagano M, [et al]. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up-study in an Italian population. *Oral Oncol.* 2004;40:77-83.

Gandolfo S, Carrozzo M, Pagano M. Oral lichenoid lesions: what are they?. *Oral Oncol.* 2004;40:1057-8.

Garcia De Sousa FA, Blumer Rosa LE. Oral Lichenplanus: clinical and histopathological considerations. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74:284-92.

Garcia De Sousa FA, Paradella TC, Carvalho YR, Rosa LE. Comparative analysis of cell proliferation ratio in oral lichen planus, epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009 Nov 1;14(11):e563-7.

Garcia De Sousa FA, Paradella TC, Haberbeck Brandao AA, Rosa LE. Comparative study cell alterations in oral lichen planus, and epidermoide carcinoma of the mouth mucosa. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75:245-8.

Garcia-Pola V, García M. Tratamiento del liquen plano oral: una revision. *Av. Odontoestomatol.* 2008;24:45-53.

Gonzalez-Moles MA. Comment on: Küffer and Lombardi "Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of intraepithelial neoplasia". *Oral Oncology* 2002; 38:125-30. *Oral Oncology* 2002; 809-10.

González-Moles M.A, González-Moles S, Rodríguez-Archilla A, Bagan JV, Ceballos A. Detection of human papillomavirus (HPV) DNA using in situ hybridization in oral lichenplanus. Med Oral. 1999;4:391-7.

González-Moles MA, Rodríguez-Archilla A, Ruiz-Avila I, Esteban F, González-Moles S, Bravo M. Presence of HPV 16 sequences in oral lichenplanuslesions. Bull GroupIntRechSciStomatolOdontol 1998;40:92-7.

Gonzalez-Moles MA, Ruiz-Avila I, Rodríguez-Archilla A, Morales-García P, Mesa-Aguado F, Bascones-Martinez A,[et al]. Treatment of erosive gingival lesions by topical application of clobetasol propionate in customs trays. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod.2003;95:688-92.

Gonzalez-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. Oral Dis. 2008;14:229-43.

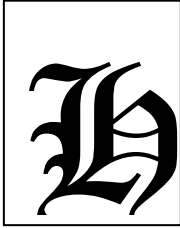
Gorsky M, Epstein JB, Hasson-Kanfi H, Kaufman E. Smoking Habits Among Patients Diagnosed with Oral lichen planus. TobInduc Dis. 2004;2:103-8

Gorsky M, Epstein JB. Oral lichen planus: malignan transformation and human papilloma virus: a review of potential clinical implication. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod. 2011 Apr;111(4):461-4.

Grinspan D, Diaz J, Villapol L, Schenederman J, Berdichesky R, Palese D, [et al]. Lichen rubber planus de la mucqueusebuccale. Son association á un diabete. Bull SocFr DermatolSyfilig. 1966;73:898-9.

Gupta S, Jawanda MK.Oral Lichen Planus: An Update on Etiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Management.Indian J Dermatol. 2015;60:222-9.

Gümrü B. A retrospective study of 370 patients with oral lichen planus in Turkey. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18:e427-32



Hashim B.Y, Pui Ling T, Wei Cheong N. Malignancy in oral lichen planus: a review of a group from the Malasyan population. *J of Oral Sci*. 2002;44:65-71.

Hietanen J, Passonen M.-R, Kuhlefelt M, Malmström. A retrospective study of oral lichen planus patients with concurrent or subsequent development of malignancy. *Oral Oncol*. 1999;35:278-82.

Ho P, Chen PL, Warnakulasuriya S, Shieh T, Cher YK. Malignant transformation of oral potentially malignant dismales: A restospective cohort study. *BMC Cancer*. 2009;9:260.

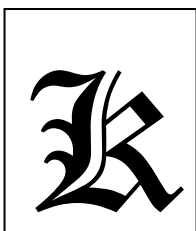
Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, Pindborg JJ. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol*. 1988;17:219-25.

Hsue SS, Wang WC, Chen CH, Lin CC, Chen YL, Lin LM. Malignanat transformation in 1458 patients with potentially malignanat oral mucosal disorders: a follow-up study based in a Taiwanese hospital. *J Oral Pathol Med*. 2007;36:25-9.



Ingafou M, Leao J.C, Porter S.r, Scully C. Oral lichen planus: a retrospective study of 60' British patients. Oral Dis. 2006;12:463-8.

Issa B, Padilla R, Brennan MT. Diagnosis and management of mucosal lesions with the potential for malignant transformation. J Calif Dent Assoc. 2013;41:343-8.



Kaliakatsou F, Hodgson TA, Lewsey JD, Hegarty AM, Murphy AG, Pharm B, [et al]. Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus. J Am Acad Dermatol. 2002;46:35-41.

Kalmar JR. Diagnosis and Management of Oral Lichen Planus. CDA Journal. 2007;35:405-11.

Kamath VV, Setlur K, Yerlagudda K. Oral lichenoid lesions - a review and update. Indian J Dermatol. 2015;60:102.

Kaplan I, Ventura-Sharabi Y, Gal G, Calderon S, Anavi Y. The dynamics of oral lichen planus: a retrospective clinicopathological study. Head Neck Pathol. 2012;6:178-83.

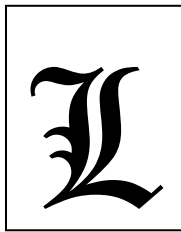
Koray M, Dülger O, Ak G, Horasanli S, Uçok A, Tanyeri H, [et al]. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. Oral Dis. 2003;9:298-301.

Krasowska D, Pietrzak A, Surdacka A, Tuszyńska-Bogucka V, Janowski K, Rolinski J. Psychological stress endocrine and immune response in patients with lichen planus. Int J Der. 2008;47:1126-34.

Küfer R, Lombardi T. Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN). *Oral Oncology*. 2002;125-30.

Kramer IRH, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod*. 1978;46:518-39.

Krutchkoff DJ, Cutler L, Laskowski S. Oral lichen planus: the evience regarding potential malignant transformation. *J Oral Pathol*. 1978;7:1-7.



Laeikendecker R, Van Joost, Kuizinga M.C, Tank B, Neumann A.M. Premalignant nature of lichen planus. *Acta DermVenereol*. 2005;85:516-20.

LanfranchiTizeira H-e, Aguas Silvia C, Sano Mariela S. Transformación maligna del líquen Plano Bucal Atípico: Análisis de 32 casos. *Med Oral*. 2003;8:2-9.

Larsson A, Warfvinge G. Malignat transformation of oral lichen planus. *Oral Oncol*. 2003;39:630-1.

Lartitegui-Sebastián MJ, Martínez-Revilla B, Saiz-Garcia C, Eguizabal-Saracho S, Aguirre-Urizar JM. Oral lichenoid lesions associated with amalgama restorations: A prospective pilot study addressing theedult population of thr Basque Country. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17:e545-9.

Lavanya N, Javayanthi P, Umadevi KR, Ranganathan K. Oral lichen planus: A update on pathogenesis and treatment. *J Oral MaxillofacPathol*. 2011;15:127-32.

Le Cleach L, Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med*. 2012; 366:723-32.

Lehman JS, Tolleffson MM, Gibson LL. Lichen Planus. *Int J Dermat*. 2009;48:682-94.

Levy A, Le Cleach L. Lichen planus and lichen dermatosis. *EMC-DermatologieCosmétologie*. 2005;2:132-46.

Llamas MS, Esparza GC, Moreno LA, Cerero LR. Corticoides: su uso en patología de la mucosa oral. *Med Oral*. 2003;8:248-59.

Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongpransom K. Current controversies in oral lichen planus. Report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100:40-51.

Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman P.B, Thongpransom K. Current controversies in oral lichen planus. Report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100:164-78.

Lodi G, Porter Stephen. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. *J Oral Pathol Med*. 2008;37:63-69.

Lodi G, Tarozzi M, Sardella A, Demarosi F, Canegallo L, Di Benedetto D, [et al]. Miconazole as adjuvant therapy for oral lichen planus: a double-blind randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2007;156:1336-41.

Lozada-Nur F. Oral lichen planus and oral cancer. Is there enough epidemiologic evidence. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;89:265-6.

Lozada-Nur F, Miranda C. Oral lichen planus. Topical and systemic therapy. *Semin Cutan Med Surg.* 1997;16:295-300.

Lozada-Nur F, Zhong M. Open preliminary clinical trial of clobetasol propionate ointment in adhesive paste for treatment of chronic oral vesiculoerosive disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71:283-7



Marchesseau-Merlin AS, Perea R, Kanold J, Demeocq F, Souteyrand P, D'Incan M. Photopheresis: an alternative therapeutic approach in corticoreistant erosive lichen planus. *Ann Dermatol Venereol.* 2008;135:209-12.

McAnerney D, Tzanidakis K, Moss C, Gibbons AJ. Why should follow up my patients with oral lichen planus and licheniod reactions? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52:870.

McCartan BE, Lamey PJ. Lichen planus-specific antigen in oral lichen planus and oral lichenoid drug eruptions. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;89:585-7.

Mattsson U, Jontell M, Holmstrup P. In reply to the short communication "Malignant transformation of oral lichen planus" by A. Larsson and G. Warfvinge in *Oral Oncology* 39 (2003) 630-1. *Oral Oncology.* 2004; 40: 649-50.

Markopoulos AK, Antoniadis D, Papanayotou P, Trigonidis G. Malignant Potential of Oral Lichen Planus: A follow-up Study of 326 Patients. *Oral Oncology.* 1997;33:263-9.

Mattsson Ulf, Jontell M, Holmstrup P. Oral liquen planus Malignant. Transformation: Is un recall de patients justified?. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13:390-6.

Mattsson U, Jontell M, Holmstrup P. In reply to the short communication "Malignant transformation of oral lichen planus" by A. Larsson and G. Warfvinge in Oral Oncology 39 (2003) 630-1. Oral Oncology (2004).649-650.

Matesanz-Pérez P, Bascones-M A. Liquen plano: Revisión de la literatura actual. AvOdontoestomatolo. 2009;25:99-114.

McCreary CE, McCartan BE. Clinical management of oral lichen planus.Br J Oral Maxillofac Surg. 1999;37:338-43.

Mignogna MD, Fedele S, Russo LL,Mignongna C, De Rosa G, Porter S.R. Field cancerization in lichen planus. EurJSurgOncol. 2007;33:383-9.

Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, MuzioL ,Bucci E. Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus is there any evidence?. Oral Oncol.2004;40:120-30.

Mignogna MD, Muzio L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Further study requiered to establish clinical guidelines for follow-up of patients with oral lichen planus.J Evid Base Dent Pract 2001;1:204-6.

Mignogna MD, Muzio L, Lo Russo L,Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Metastases in Small Thickness Oral Squamous-Cell Carcinoma Arising in Oral Lichen Planus. MedOncol. 2001;18:159-63.

Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Califano L, Muzio L.Clinical behaviour of malignat transforming oral liche planus. Eur J SurgOncol. 2002;8:838-43.

Mignogna MD, Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. *Oral Oncol.* 2001;37:262-7.

Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L. Dysplasia/ Neoplasia surveillance in oral lichen planus patients: A description of clinical criteria adopted at a single centre and their impact on prognosis. *Oral Oncol.* 2006;42:819-24.

Minicucci EM, Weber SAT, Stolf HO, Ribeiro DA. Oro-genital Lichen planus: Report of two CASES. *Maturitas.* 2008;59:201-5.

Myers SL, Rhodus NL, Parsons HM, Hodges JS, Kaimal S. A retrospective survey of oral lichenoid lesions: revisiting the diagnostic process for oral lichen planus. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;93:676-81.

Mollaoglu N. Oral lichen planus: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38: 370-377.

Morse DE, Psoter WJ, Cuadrado L, Jean YE, Phelan J, Mittal K, [et al]. A deficit biopsying potentially premalignant oaral lesions in Puerto Rico. *Cancer Detect Prev.* 2009;32:424-30.

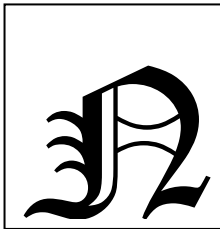
Mravak-Stipetić M, Lončar-Brzak B, Bakale-Hodak I, Sabol I, Seiwert S, Majstorović M, Grce M. Clinicopathologic correlation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a preliminary study. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:746874.

Mücke T, Gentz I, Kanatas A, Ritschl LM, Mitchell DA, Wolff KD, [et al]. Clinical trial analyzing the impact of continuous defocused CO2 laser vaporisation on the malignant transformation of erosive oral lichen planus. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43:1567-70.

Muziozo L, Mignogna G, Favia G, Procaccini M, Testa N. F, Bucci E. The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature. *Oral Oncol.* 1998;34:239-46.

Muñoz AA, Haddad RI, Woo SB, Bhattacharyya N. Behavior of oral squamous cell carcinoma in subjects with prior lichen planus. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136:401-4.

Murti PR, Daftary RB, Bhonsle RB, Gupta PC, Methhta FS, Pindborg JJ. Malignant potential of oral lichen planus: observations in 722 patients from India. *J Oral Pathol.* 1986;15:71-7.



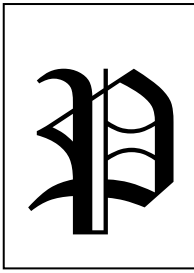
Nair DR, Pruthy R, Pawar U, Chaturvedi P. Oral Cancer: premalignant conditions and screening-an update. *J CaTherap.* 2012; Suppl2:57-66.

Nagao Y, Sata M, Kage M, Kameyama T, Ueno T. Histopathological and immunohistochemical study of oral lichen planus-associated HVC infection. *Eur J Intern Med.* 2000;11:277-82.

Neumann-Jensen B, Holmstrup P, Pindborg JJ. Smoking habits of 611 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977 Mar;43(3):410-5.

Neville B, Day T. Oral Cancer and precancerous Lesions. *CA Cancer J Clin* 2002;52:195-215.

Oliveira Alves MG, Almeida JD, Balducci I, Guimarães Cabral LA. Oral Lichen planus: a retrospective study of 110 Brazilian patients. *BMC Res.* 2010;3:157.



Pakfetrat A, Javadzadeh-Bolouri A, Barir-Shabestari S, Falaki F. Oral lichen planus: A restospective study of 420 Iranian patients. *Med Oral Patol Cir Bucal*. 2009;14:315-8.

Pakfetrat A, Falaki F, Ahrari F, Bidad S. Removal of refractory erosive-atrophic lichen planus by the CO2 laser. *Oral Dent SaludManag*. 2014;13:595-9.

Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG. Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. *Arch Oral Biol*. 2013;58:1057-69.

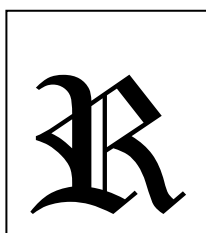
Pelisse M, Leibowitch M, Sedel D, Hewitt J.A new vulvovaginogingival syndrome. Plurimucouserosivelichenplanus. *Ann DermatolVenereol*. 1982;109:797-8

Petti PF, Bagán JV, Scully C, Chaparro N. Transformación maligna del liquen plano oral en tres nuevos casos. *Acta Otorinolaringol Esp*. 2004;55:41-4.

Petruzzi M, De Benedittis M, Pastore L, Grassi F.R, Serpico R. Peno-gingival LichenPlanus. *J. Periodontol*. 2005;76:2293-8.

Petruzzi M, Serpico R. Letter to the editor. *Clin Therap*. 2007;29: 385.

Pindborg JJ, Mehta FS, Daftary DK, Gupta PC, Bohnsle RB. Prevalence of oral lichen planus an Indian villages in Kerala, South India. *ActaDermVener*. 1972;52:216-20.



Rad M, Assadat H, Mojtahedi A, Reza Zarei M, Chamani G, Kakoei S, [et al]. Correlation between clinical and histopathologic diagnoses of oral lichen planus based on modified WHO diagnostic criteria. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;10:796-800.

Radochová V, Dřížhal I, Slezák R. A retrospective study of 171 patients with oral lichen planus in the East Bohemia - Czech Republic - single center experience. *Clin Exp Dent*. 2014;6:e556-61.

Rajenthiran R, Malean NR, Nelly CG, Reed MF, Nolan A. Malignant transformation of oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol*. 1999;25:520-3.

Rebora A, Patri P, Rampini E, Crovato F, Ciravegna G. Erosive lichen planus and cirrhotic hepatitis. *Ital J Dermatol*. 1978;15:123-31.

Reed S.G. Oral lichenoid lesions and not oral lichen planus have the character of malignant transformation to oral squamous cell carcinoma. *J Evid Base Dent Pract*. 2008;8:238-9.

Rehm J, Room R, Monteiro M, Gmel G, Graham K, Rehn T [et al]. Alcohol. En: WHO (ed) *Comparative quantification of health risks: Global and regional burden of disease due to selected major risk factors*. Geneva; World Health Organization, 2004.

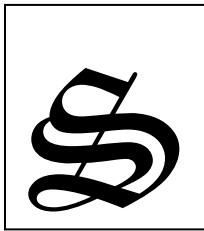
Restrepo Gutiérrez JC, Toro Montoya AI. Hepatitis C. *Medicina & Laboratorio*. 2011;7:411-28.

Rodrigues A R, Ronca F C, Soares De A N, Orsini M DS S. Evaluation of proliferative potential in oral lichen planus and oral lichen palnus and lichenoid lesions using immunohistochemical expression of P53 and Ki67.Oral Oncol.2006;42:475-80.

Robaee Al AA, Zolibani AL AA. Oral lichen planus and hepatitis Cvirus: is there real association?.ActaDermatovenerol Alp PannonicaAdriat. 2006;15:14-9.

Rödström PO, Jontell M, Mattsson U, Holmberg E.Cancer and oral lichen planus in a Swedish population.Oral Oncol. 2004;40:131-8.

Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus a review.J Oral Pathol Med. 2010;39:729-34.



Safadi RA1, Al Jaber SZ, Hammad HM, Hamasha AA.Oral lichen planus shows higher expressions of tumor suppressor gene products of P53 an P21 compared to oral mucosistis. Animmunohistochemicalstudy.Arch Oral Biol. 2010 Jun;55(6):454-61

Sanchis-Bielsa JM, Bagán-Sebastián JV, Jordá-Cuevas E, Milian-Masanet MA, Silvestre-Donat FJ. Oral lichen planus. An evolutive clinical and histological study of 45 patients followed up on for five years. Bull Group IntRechSciStomatolOdontol. 1994;37:45-9.

Sand LP, Jalouli J, Larsson PA, Hisch JM. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus, and normal oral mucosa.Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod. 2002;93:586-92.

Patil S, Khandelwal S, Rahman F, Kaswan S, Tipu S.. Epidemiological Relationship of Oral Lichen Planus to Hepatitis C Virus in an Indian Population. *Oral Salud Dent Manag.* 2012;11:199-205.

Scardina Giuseppe A, Messina P. Morphological characteristics of microcirculation in oral lichen planus involving the lateral border of the tongue. *J Oral Sci.* 2009;51:193-7.

Scully C, Bagan J. Recent advances in Oral Oncology. *Oral Oncol.* 2007;43:107-115.

Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol.* 2009;45:301-8.

Scully C, Carrozo M. Oral disease: Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46:15-21.

Scully C, Eisen D, Carrozzo M. Management of Oral Lichen Planus. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1:287-306.

Sengiz S, Pabuccuoglu U, Sarioglu S. Immunohistological comparison of the World Health Organization (WHO) and Ljubljana Classifications on the grading of preneoplastic lesions of the larynx. *Pathol Res Pract.* 2004;200:181-8.

Sharma S, Saimbi C.S, Koirala B. Erosive Oral Lichen Planus and Management. A Case Series. *J Nepal Assoc.* 2008;47:86-90.

Shen ZY, Liu W, Feng J-Q, Zhou H-W, Zhou Z-T. Squamous cell carcinoma development in previously diagnosed oral lichen planus: de novo or transformation? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112:592-6.

Shen ZY, Liu W, Zhu LK, Feng JQ, Tang GY, Zhou ZT. A retrospective clinicopathological study on oral lichen planus and malignant transformation: analysis of 518 cases. *Med Oral Pathol Oral Surg Oral Radiol.* 2012;17:e943-7.

Siar CH, Lim JS, Tang SP, Chia HS, Loh YM, Ng KH. Identifying factors associated with diagnostic concordance/discordance in oral lichen planus. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71:1688-93.

Shi-kai Y, Bwn-Juan W, Zhong-ying L, Yun Y, Zen-tong Z, Wei-Dong Z. A metabolic approach to the diagnosis of oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus and oral leukoplakia. *Oral Oncol.* 2008;44:477-83.

Shirasuna K. Oral lichen planus: Malignant potential and diagnosis. *Oral Sci Int.* 2014;11:1-7.

Silverman S. Oral lichen planus: A potentially premalignant lesion. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58:1286-8.

Silverman S, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: Persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;60:30-4.

Silverman S, Gorsky M, Lozada-Nur F, Giannotti K. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;72: 665-70.

Silverman S, Scachi B. Oral lichen planus update: Clinical characteristics, treatment responses, and malignant transformation. *Am J Dent.* 1997;30:259-63.

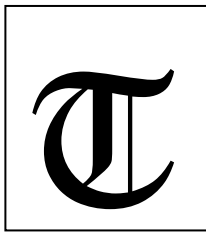
Sigurgeirsson B, Lindelöf B. Lichen Planus and Malignancy. An epidemiologic Study of 2071 patients and review of literature. *Arch Dermatol.* 1991;127:1684-8.

Speight Paul M. Update on Oral Epithelial Dysplasia and Progression To Cancer. *Head and Neck Pathol.* 2007;1:61-6.

Sugermann PB, Savage NW. Oral Lichen planus: Causes, diagnosis and management. Aust Dent J. 2002;47:290-7.

Sumairi B. I, Satish K.S. K, Rosnah B.Z. Oral lichen planus and lichenoid reaction: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. J Oral Sci. 2007;49:89-106.

Sutton DN, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED, Woolgar JA. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. Int J Oral Maxillofac Surg. 2003;32:30-4.

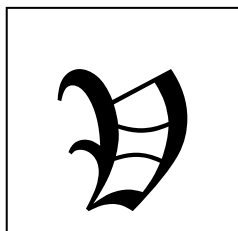


Tanaka Yoichi, Fong Chang Julia. 14th International Congress, International Association of Oral Pathologists and 62 Annual Meeting, American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology, CPC Case 4. Head and Neck Pathol. 2008;2:289-92.

Torrente-Castells E, Figueredo R, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Clinical features of oral lichen planus. A retrospective study of 65 cases. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010;15:e685-90.

Tovaru s, Ben Slama L, Boismic S. Lichen plan buccal et cancer. Apropos de deux cas. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 1993;4:46-50.

Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, Pindborg JJ. Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. J Oral Pathol. 1998;17:213-8.



van der Hem PS , Egges M , van der Wal JE , Roodenburg JL . CO2 laser evaporation of oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008;37:630-3.

van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *Oral pathol Med*. 2003;2:507-12.

van der Meij E.H, Mast h, van Der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol*. 2007;43:742-8.

van der Meij E.H, Schepman k-P, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective study. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral RadiolEndod*. 2003;96: 164-71.

van der Meij E.H, Schepman k-P, Smeele L.E, Van Der Wal J.E, Bezemer P.D, van Der Waal I. A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral RadiolEndod*. 1999;3;307-9.

van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncology*. 2009;3:17-23.

van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Cir Bucal*. 2009;1:e310-14.

van der Waal I. Oral potentially malignant disorders: is malignant transformation predictable and preventable. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19:e386-90.

Valdés F, Caparrini A, Calzada JM. Lichen Planus With Esophageal Involvement. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:361-4.

Vescovi P, Meleti M, Merigo E, Guidotti R, Ripasarti A, Manfredi M. Lichenoid dysplasia and malignant transformation of Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid Lesions: a clinical evaluation of 20 patients. *Oral Oncology supplement Abstracts of the First World Congress of the International Accademy of Oral Oncology (IAOO)*;2007;2:201.

Vincent S.D, Baker k. A, Pharm MS, Williams T.P. Oral lichen planus: The clinical, historical, and therapeutic features of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*.1990; 70: 165-71.



Wang Z, Yao. H, Cui B, Ning. G, Tang G.Y. Genetic linkage analysis of oral lichen planus in a Chinese family. *Genetic. Mol. Res*.10(3):1427-1433(2011)

Wang YY, Tail YH, Wang WC, Chen CY, Kao YH, Chen YK, Chen CH .Malignant transformation in 5071 southern Taiwanese patients with potentially malignant oral mucosal disorders. *BMC Oral Health*. 2014 Aug 5;14:99.

Wang J, van der Waal I. Disease scoring systems for oral lichen planus; a critical appraisal *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015 Mar 1;20(2):e199-204

Warnakulasuriya S, Jhonson NW, Van Der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J. Oral Pathology Med.* 2007; 36: 275-80.

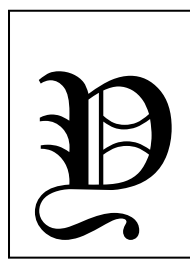
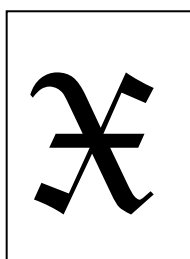
Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J. Oral Pathology Med.* 2008; 37: 127-33.

Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, Coupland VH, Sperandio M, Odell E, [et al]. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral Pathol Med.* 2011;40:677-83.

Wilson E. On Lichen planus. *J Cutan. Med Dis Skin.* 1969;3:117.

World Health Organization. Global status report on non communicable diseases 2014. Geneva; WHO, 2012

World Health Organization. World Health Statistics 2014. Geneva; WHO, 2015.



Xue JL, Fan MW, Wang SZ, Chen XM, Li Y, Wang L. A Clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. *J Oral Pathol Med.* 2005;34:467-72.

Yildirim B, Sengüven B, Demir C. Prevalence of herpes simplex, Epstein Barr and Human papilloma viruses in oral lichen planus. *Med Oral Patol Cir Bucal.* 2011;16:70-4.



Zerdoner D. The Ljubljana Classification-its application to grading oral epithelial hyperplasia. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2003; 31:75-79.

Zhang L, Michelsen C, Cheng X, Zeng T, Priddy R, Rosin MP. Molecular analysis of oral lichen planus. A premalignant lesion?. *American Journal of Pathology*. 1997; 151: 323-27.

Zhang J, Zhou G, Du GF, Xu XY, Zhou HM. Biologics, an alternative therapeutic approach for oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2011 Aug;40(7):521-4.



8. ANEXOS



TESIS EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO DEL LPO, CRISTINA MOURELLE

RECOGIDA DE DATOS DEL PROTOCOLO CLÍNICO INICIAL.

Nº de PACIENTE-NOMBRE APELLIDOS:

EDAD:

SEXO:

OCUPACIÓN:

RAZA:

FECHA DE DIAGNÓSTICO INICIAL:

TIPO DE LPO o LLO: 1 2 o 3.

LOCALIZACIÓN: Especificando en todas las localizaciones unilateral/bilateral.

Mucosa yugal.

Encías.

Lengua.

Mucosa labial.

Mucosa palatina.

Suelo de boca.

EXTENSIÓN.

- **Grado 1:** lesión única, en una sola localización.
- **Grado 2:** Lesión en 2-3 localizaciones.
- **Grado 3:** lesión en más de 3 localizaciones.

SÍNTOMAS:

- **Grado 1:** Asintomático.
- **Grado 2:** Sintomático.

Localización cutánea u otras mucosas: SI/ NO.

Diabetes: SI/ NO.

Hepatitis-C: SI/ NO.

HTA: SI/ NO

Enfermedades autoinmunes: SI/ NO.

Consumo de tabaco: SI/ NO.

Consumo de alcohol habitual (abuso de alcohol ≥ 3 unidades día): SI/ NO.

Alteración del estado psicoemocional, con tratamiento de psicofármacos:

En tratamiento con antidepresivos, ansiolíticos: SI/ NO.

Factores irritantes Obturaciones desbordantes-aristas dientes-prótesis removibles-cálculo: SI/ NO.

Recibe tratamiento farmacológico previo para el LPO/ LLO.

Paciente ha recibido tratamiento para las lesiones previamente.

- **Tipo 1:** corticoide tópico.
- **Tipo 2:** corticoide sistémico.
- **Tipo 3:** inmunosupresor tópico.
- **Tipo 4:** Inmunosupresor sistémico.
- **Tipo 5:** antifúngico.
- **Tipo 6:** no recibe.



RECOGIDA DE DATOS DEL PROTOCOLO CLÍNICO FINAL.

EDAD:

OCUPACIÓN:

FECHA DE DIAGNÓSTICO INICIAL:

FECHA DE ÚLTIMA VISITA:

FECHA DE EVALUACIÓN FINAL:

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL DIAGNÓSTICO:

INTERVALO DE VISITAS REALIZADAS POR EL PACIENTE.

- **Intervalo 1:** 1 vez
- **Intervalo 2:** 2 veces
- **Intervalo 3:** 3 veces
- **Intervalo 4:** 4 veces
- **Intervalo 5:** > 4 veces
- **Intervalo 6:** No acude nunca desde el diagnóstico inicial.

TIPO DE LPO o LLO: 1 2 o 3.

LOCALIZACIÓN: Especificando en todas las localizaciones unilateral/bilateral.

Mucosa yugal.

Encías.

Lengua.

Mucosa labial.

Mucosa palatina.

Suelo de boca.

EXTENSIÓN.

- **Grado 1:** lesión única, en una sola localización.
- **Grado 2:** Lesión en 2-3 localizaciones.
- **Grado 3:** lesión en más de 3 localizaciones.

SÍNTOMAS:

- Grado 1: Asintomático.
- Grado 2: Sintomático.

Localización cutánea u otras mucosas: SI/ NO.

Diabetes: SI/ NO.

Hepatitis-C: SI/ NO.

HTA: SI/ NO

Enfermedades autoinmunes: SI/ NO.

Consumo de tabaco: SI/ NO.

Consumo de alcohol habitual (abuso de alcohol ≥ 3 uniddes dia): SI/ NO.

Alteración del estado psicoemocional, con tratamiento de psicofármacos:

En tratamiento con antidepresivos, ansiolíticos: SI/ NO.

Factores irritantes Obturaciones desbordantes-aristas dientes-prótesis removibles-cálculo: SI/ NO.

Recibe tratamiento farmacológico previo para el LPO/ LLO.

Paciente ha recibido tratamiento para las lesiones previamente.

- **Tipo1:** corticoide tópico.
- **Tipo 2:** corticoide sistémico.
- **Tipo 3:** inmunosupresor tópico.
- **Tipo 4:** Inmunosupresor sistémico.
- **Tipo 5:** antifúngico.
- **Tipo 6:** no recibe.

Nº de veces de tratamiento recibido.

- Número de veces que ha recibido tratamiento desde el diagnóstico inicial.

Evolución final de las lesiones.

- **Grupo1:** desaparece la lesión.
- **Grupo 2:** estacionario mismo tipo de LPO/LLO.

- **Grupo 3:** evolución a otro tipo de liquen.
- **Grupo 4:** evolución a leucoplasia.
- **Grupo 5:** evolución a carcinoma.
- **Grupo 6:** mismo tipo de liquen inicial pero más extendido.
- **Grupo 7:** evoluciona a otra lesión.

Localización de leucoplasia/ carcinoma.

- Misma localización de lesión inicial LPO/LLO
- Distinta localización de lesión inicial LPO/LLO

